



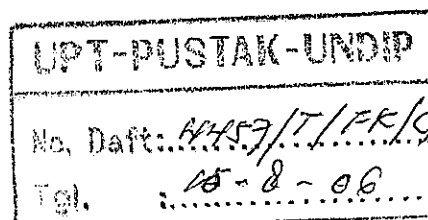
KINETIKA GANGGUAN KOAGULASI PADA PENDERITA DEMAM BERDARAH DENGUE

PUJIATI

TESIS

**Untuk memenuhi salah satu syarat
Memperoleh gelar Brevet Dokter Spesialis Anak
Program Pendidikan Dokter Spesialis-1**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2005**



**Penelitian ini dilakukan di bagian Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh sebutan Dokter Spesialis Anak**

**HASIL DAN ISI PENELITIAN MERUPAKAN HAK MILIK
BAGIAN ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNDIP
SEMARANG**

DISETUJUI UNTUK DIAJUKAN :

KEPALA BAGIAN IKA FK UNDIP

KPS PPDS I IKA FK UNDIP



Budi Santoso,dr,SpAK
NIP : 130 368 062



Hendriani Selina,dr,SpAK,MARS
NIP : 140 090 543

HALAMAN PENGESAHAN

Judul Penelitian : Kinetika Gangguan Koagulasi Pada Penderita Demam Berdarah Dengue

Ruang lingkup : Ilmu Kesehatan Anak

Pelaksanaan Penelitian : dr. Pujiati
NIP : -
Peserta PPDS I Ilmu Kesehatan Anak FK.UNDIP/ RSUP Dr.Kariadi Semarang

Subyek Penelitian : Penderita demam berdarah dengue yang dirawat di Bagian IKA/SMF Kesehatan Anak

Tempat penelitian : Instalasi Rawat Jalan, Instalasi Rawat Darurat, Instalasi Rawat Inap C1L1, HND dan C1L2, Instalasi Rawat Intensif SMF Kesehatan Anak RS.Dr.Kariadi.

Pebimbing penelitian : DR.dr. Tatty ermin Setiati,SpA(K)
Prof. DR.dr. Ag.Soemantri,SpA(K),Ssi(Stat)

Lama penelitian : 12 bulan

Sumber biaya : Biaya Sendiri dan bantuan dari Tim *Collaboration study on Dengue Hemorrhagic Fever Between Indonesia - Netherlands*

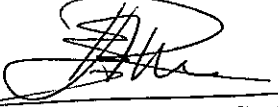
Semarang, Agustus 2005

Peneliti

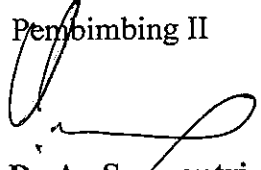
dr. Pujiati

Disetujui :

Pembimbing I


DR.Dr. Tatty Ermin Setiati, SpA(K)
NIP:140 061 237

Pembimbing II


Prof.DR.Dr.Ag Soemantri, SpA(K),Ssi(Stat)
NIP: 130 378 346

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT karena hanya dengan izin, petunjuk, rahmat dan hidayah-Nya laporan penelitian ini yang berjudul **Kinetika Gangguan Koagulasi Pada Penderita Demam Berdarah dengue (DBD)** dapat diselesaikan. Shalawat dan Salam semoga senantiasa tercurah kepada junjungan kita Nabi Muhammad SAW.

Tidak ada satu usaha apapun dapat terlaksana tanpa bantuan orang lain. Oleh karena itu penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada berbagai pihak yang telah membantu pelaksanaan penelitian ini.

Pertamkali penulis ucapkan terima kasih kepada Prof.Ir.Eko Boediharjo, MSc selaku Rektor Universitas Diponegoro beserta jajarannya yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I dalam Bidang Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Ucapan terima kasih penulis haturkan kepada dr. Anggoro DB Sachro.DTM&H.SpAK selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro periode 1996-2002 dan dr. Kabulrachman, SpKK selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro periode 2002 sampai sekarang, yang telah memberikan kesempatan dan mengijinkan penulis mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I di Bidang Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/SMF Kesehatan Anak RSUP Dr.Kariadi Semarang.

Penulis juga menyampaikan ucapan terimakasih kepada Dr.Sulaiman, SpA,Mkes, selaku Direktur RSUP Dr.Kariadi Semarang periode 1996-2000 dan Dr. Gatot Suharto, MKes, MMR selaku Direktur Utama RSUP Dr.Kariadi Semarang periode 2000 sampai sekarang yang telah memberi kesempatan kepada penulis untuk mengikuti Program

Pendidikan Dokter Spesialis I di Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP/SMF Kesehatan Anak RSUP Dr.Kariadi Semarang.

Kepada yang terhormat DR.Dr. Harsoyo Notoatmodjo, DTM&H.SpAK selaku Kepala Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP/SMF Kesehatan Anak RSUP Dr.Kariadi Semarang periode 1997-2000, Dr. Kamilah Budhi Rahardjani,SpAK selaku Kepala Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP/SMF Kesehatan Anak RSUP Dr.Kariadi Semarang periode 2000-2004, dr. Budi Santoso, SpAK selaku Kepala Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP /SMF Kesehatan Anak RSUP Dr.Kariadi Semarang periode 2004 sampai sekarang, penulis haturkan ucapan terima kasih atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I di Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr.Kariadi Semarang, juga atas petunjuk, bimbingan, saran dan dorongan kepada penulis selama mengikuti pendidikan dan menyelesaikan tugas penelitian ini.

Ucapan terima kasih yang tak terhingga penulis sampaikan kepada Dr.Hendriani Selina, SpAK, MARS selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis I Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP Semarang yang telah memberikan kesempatan dan bimbingan kepada penulis untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis-I Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran UNDIP Semarang.

Kepada yang terhormat DR.dr. Tatty Ermin Setiati,SpAK, secara khusus penulis sampaikan ucapan terimakasih yang dalam sebagai pembimbing I atas segala bimbingan, arahan, wawasan dan motivasi dalam menyelesaikan penelitian serta penghargaan setinggi-tingginya selaku peneliti utama dan ketua tim atas`kepercayaannya untuk mengikutsertakan penulis sebagai anggota tim *Collaboration study on Dengue*

Hemorrhagic Fever Between Indonesia – Netherlands sehingga penulis dapat mengambil salah satu topik yang menjadi judul penelitian ini dan diijinkan melengkapi datanya.

Kepada yang terhormat Prof.Dr.Dr.Ag.Soemantri, SpAK selaku pembimbing II penulis sampaikan terima kasih yang dalam atas kesediaannya meluangkan waktu untuk membimbing, mengarahkan, serta membuka wawasan pikiran penulis dalam menyempurnakan penelitian ini.

Penghargaan yang tinggi dan ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada yang terhormat dr. Hardian , selaku pembimbing metodologi dan statistik atas bimbingan dan arahan yang sangat bermanfaat dalam menyelesaikan penelitian ini.

Penghargaan yang tinggi dan ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada para guru besar dan para guru staf pengajar kami yang terhormat di Bagian / SMF Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RS Dr. Kariadi Semarang atas segala bimbingan dan arahan selama proses pendidikan.

Kepada seluruh teman sejawat peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis-I atas segala kerja sama, saling mengisi dan memotivasi penulis sampaikan terima kasih. Secara khusus penulis sampaikan rasa terima kasih kepada anggota Tim Penelitian Demam Berdarah Dengue : dr. A.Susanto Nugroho,SpA; dr.Fauzia Arih N,SpA; dr.Endang Sulistyowati,SpA; dr. M.Supriatna,SpA; dr. Fitri Hartanto,SpA; dr. Anastasia Ratnaningsih,SpA; dr. Noor Alifah,SpA; dr.Sri Priyantini; dr. Eni Sulistyorini, dr. Azizah Retno Kustiyah; dr. Tripni Prihutomo.

Ucapan terimakasih penulis ucapkan kepada seluruh teman sejawat, staf Biotek, staf Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr.Kariadi, yang tergabung dalam Tim Penelitian

Bersama Demam Berdarah Dengue Indonesia-Netherlands, yang telah bekerja sama memberi kesempatan, dukungan, dorongan dan berbagai bantuan untuk dapat melaksanakan dan menyelesaikan penelitian ini.

Untuk suamiku tercinta Drs. Muhammad Awal Amazone dan anak-anakku terkasih Nabila Vika Intansari dan Haifa Aghnia terima kasih yang tak terhingga atas segala cinta, kasih sayang, pengertian, dorongan, serta do'a yang tulus sehingga penelitian dapat diselesaikan. Kepada Ibunda tercinta Hj.Hanar (alm) dan Ayahanda tercinta H. Baco Abas (alm) yang telah membesarkan dan membimbing dengan penuh kasih dan sayang penulis ucapkan terima kasih yang sedalam-dalamnya, semoga senantiasa mendapat ampunan, ridlo dan ditempatkan di syurga Jannatun Na'im tempat yang mulia di sisi Allah SWT.Amin.

Penulis menyampaikan terima kasih kepada semua pihak untuk memberikan masukan dan sumbang saran atas penelitian ini sehingga dapat meningkatkan kualitas penelitian ini dan memberikan bekal bagi penulis untuk penelitian ilmiah di masa depan.

Akhirnya dari lubuk hati yang terdalam , penulis juga menyampaikan permintaan maaf kepada semua pihak yang mungkin telah mengalami hal yang kurang berkenan dalam berinteraksi dengan penulis selama penelitian ini. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan barokah, inayah, taufiq dan hidayahNya kepada kita semua Amin.

Semarang, Agustus 2005

Penulis

DAFTAR ISI

Halaman :

Halaman Pengesahan	ii
Kata Pengantar	iii
Daftar Isi	vii
Daftar Tabel	x
Daftar Gambar	xi
Abstrak	xii
Abstract	xiii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar belakang.....	1
B. Rumusan masalah	2
C. Tujuan penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1. Epidemiologi DBD	4
2.2. Pathogenesis Infeksi Virus Dengue	5
2.2.1. Teori Virulensi Virus dan Beban Virus	5
2.2.2. Teori Antibody Dependent Enhancement (ADE).....	6
2.2.3. Teori Trombosit Endotel.....	7
2.2.4. Teori Mediator	8
2.2.5. Teori Apoptosis.....	9
2.2.6. Teori Immunopatologi	9

	2.2.7 Teori Antigen Antibodi	10
	2.3. Hemostasis pada DBD	10
	2.3.1 Koagulopati.....	12
	2.4. Diagnosis	13
	2.5 Kerangka Teori	15
	2.6. Kerangka Konsep	16
	2.7. Hipotesis	16
BAB III	METODE PENELITIAN.....	17.
	3.1 . Ruang Lingkup Penelitian	17
	3.2. Waktu dan Tempat Penelitian	17
	3.3. Jenis dan Rancangan Penelitian	17
	3.4. Populasi dan sampel	17
	3.5. Variabel Penelitian	19
	3.6. Definisi Operasional	19
	3.7. Cara Pengumpulan Data	21
	3.8 . Prosedur Penelitian	21
	3.9 .Analisa Data	22
	3.10. Etika Penelitian.....	22
	3.11. Jadwal Penelitian	23
	3.12. Pengeluaran Biaya.....	23
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN.....	24

BAB V	SIMPULAN DAN SARAN.....	43
	A. Simpulan	43
	B. Saran	44
PERSANTUNAN	45
DAFTAR PUSTAKA	46

DAFTAR TABEL DAN GAMBAR

TABEL :

Halaman :

1. Tabel 1. Distribusi Penderita berdasarkan umur, jenis kelamin.....	25
2. Tabel 2. Karakteristik anak dengan DBD yang digunakan sebagai subyek penelitian	27
3. Tabel 3. Distribusi manifestasi perdarahan berdasarkan derajat DBD pada saat masuk rumah sakit.....	31
4. Tabel 4. Perubahan waktu PT sesuai dengan hari perawatan pada anak dengan DBD tanpa syok dan SSD	33
5. Tabel 5. Perubahan Waktu APTT sesuai dengan hari perawatan pada anak dengan DBD tanpa syok dan SSD.....	35
6. Tabel 6. Perubahan kadar fibrinogen serum sesuai dengan hari perawatan pada anak dengan DBD tanpa syok dan SSD	36

DAFTAR GAMBAR

Gambar :	Halaman:
1. Gambar . 1. Jalur intrinsik dan ekstrinsik pada kaskade koagulasi.....	11
2. Gambar. 2. Perubahan waktu PT dari hari perawatan ke-0,1,2 dan 7 pada DBD tanpa syok dan SSD	34
3. Gambar. 3. Perubahan waktu APTT dari hari perawatan ke-0,1,2 dan 7 pada DBD tanpa syok dan SSD	35
4. Gambar. 4. Perubahan waktu fibrinogen dari hari perawatan ke-0,1,2 dan 7 pada DBD tanpa syok dan SSD	36

Kinetika Gangguan Koagulasi pada Penderita Demam Berdarah Dengue

Pujiati ,Tatty ES , Soemantri AG

Bagian Ilmu Kesehatan Anak/SMF Kesehatan Anak FK UNDIP/ RS.Dr. Kariadi Semarang.

Abstrak

Latar belakang: Gangguan koagulasi pada DBD merupakan patogenesis utama yang menyebabkan timbulnya manifestasi perdarahan. Dimana Gangguan koagulasi dan fibrinolisis telah dihubungkan dengan terjadinya PIM dengan manifestasi perdarahan, suatu bentuk gangguan hemostasis yang dapat terjadi pada DBD.

Tujuan : Mengetahui perbedaan kinetika gangguan koagulasi pada penderita Demam Berdarah Dengue dengan syok (SSD = Sindrom Syok Dengue) dan tanpa syok (Non SSD).

Metode : Merupakan penelitian observasional eksploratif yang dilakukan pada beberapa hari pengamatan (hari -0/saat masuk rumah sakit, hari ke-1,2, dan hari ke-7). Sampel penelitian adalah penderita dengan diagnosis DBD berdasarkan kriteria WHO 1999 yang dirawat dibangsal penyakit anak atau di *Pediatric Intensive Care Unit* (PICU) antara Februari 2001 sampai Februari 2002, berusia 3-14 tahun. Dilakukan pemeriksaan parameter gangguan koagulasi yang meliputi PT, PTT, Fibrinogen pada hari ke-0,1,2, dan 7. Data dianalisis dengan uji *t*-tak berpasangan , uji Mann-Whitney, dan uji χ^2 menggunakan program *SPSS11.5 for Window*. Bermakna apabila $p < 0,05$.

Hasil: Diperoleh sebanyak 97 orang terdiri dari 50 penderita DBD tanpa syok dan 47 penderita SSD. Hasil analisis Mann-Whitney pada hari ke-0 dan ke-1 menunjukkan nilai PT, PTT lebih besar dan fibrinogen pada penderita SSD lebih rendah secara bermakna dibandingkan dengan DBD tanpa syok ($p < 0,05$). Pada hari ke-2 perawatan nilai PT dan PTT berbeda tidak bermakna pada kedua grup dengan $p > 0,05$, tetapi nilai fibrinogen pada SSD masih lebih rendah secara bermakna dibandingkan DBD tanpa syok ($p = 0,003$). Secara keseluruhan nilai PT, PTT maupun fibrinogen pada hari ke-7 kembali normal dan tidak terdapat perbedaan bermakna antara kedua grup.

Kesimpulan: Gangguan koagulasi pada penderita DBD dapat terjadi sejak awal (hari pertama perawatan/panas hari ke-3) dan berangsur-angsur membaik pada hari ke-7 perawatan. Gangguan koagulasi pada penderita SSD lebih berat dibandingkan penderita DBD tanpa syok.

Kata kunci : demam berdarah dengue, sindrom syok dengue, Gangguan koagulasi.

Kinetics of Coagulation Disorders in Dengue Hemorrhagic Fever Patients

Pujiati ,Tatty ES , Soemantri AG

Department of Child Health, Diponegoro University/
Dr. Kariadi Hospital Semarang

Abstract

Background : Coagulation disorders in DHF represent the main pathogenesis which cause bleeding manifestasion. Coagulation disorders and fibrinolysis have been attributed to the occurence of DIC with bleeding manifestation, which is a hemostasis disorders that occurred in DHF.

Purpose : To evaluate the differences of kinetics of coagulation disorders in DSS and Non DSS.

Method : An explorative observational research was conducted in 97 patients with DHF consisted of 47 DSS and 50 Non DSS. The patients was admitted to Pediatric Ward or Pediatric Intensive Care Unit (PICU) Dr. Kariadi Hospital between Pebruary 2001 until Pebruary 2002, age 3-14 years old. Diagnosis of DHF was based on the criteria of WHO 1999. Parameter for coagulation disorders : PT, PTT, Fibrinogen were examined on day 0 (on admission), 1,2, and 7. Data were analysed with independent t-test, Mann-Whitney test and χ^2 test using SPSS11.5 for Window. The result is significant if $p < 0,05$.

Results : 97 patients consisted of 50 non DSS and 47 patients of DSS. Mann-Whitney test analysis on day 0 and 1 showed the value of PT and PTT were significantly higher and fibrinogen was significantly lower in DSS compared to non DSS ($p < 0,05$). On day 2 of hospitalization the value of PT and PTT have no significant difference at both groups ($p > 0,05$), but the value of fibrinogen in DSS is significantly lower compared to non DSS ($p = 0,003$). PT, PTT and fibrinogen value on day 7 return to normal and no significant different between 2 groups.

Conclusion : Coagulation disorders in DHF occured from 1st day of admission or 3rd day of fever and gradually become normal on 7th . Coagulation disorders in DSS are more severe compared to non DSS.

Key-word: Dengue haemorrhagic fever, Dengue shock syndrome , coagulation disorder.

Bab I

PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang masalah.

Ditinjau dari laporan epidemiologi, angka kematian demam berdarah dengue (DBD) di negara kita makin menurun; dari 41,3% pada tahun 1968 menjadi 2,9% pada akhir 1996. Angka nasional pada laporan tersebut berbeda dengan angka kematian DBD di rumah sakit yang masih cukup tinggi yaitu 5-15% terutama di rumah sakit rujukan. Hal tersebut mendorong perlunya mencari hal-hal yang menyebabkan mengapa angka kematian DBD di rumah sakit masih tinggi. Faktor-faktor yang seringkali menyebabkan prognosis pasien DBD memburuk adalah keterlambatan pasien datang berobat, keterlambatan atau kesalahan dalam menegakkan diagnosis, dan kurang mengenal tanda-tanda kegawatan serta pengobatannya. Keadaan kegawatan DBD yang dimaksud adalah syok, perdarahan, dan ensefalopati. Keadaan ini disebabkan karena sulitnya memprediksi perjalanan klinis DBD, khususnya apakah penderita akan mengalami syok atau tidak.¹

Penderita DD dan DBD disebabkan oleh infeksi empat serotipe virus dengue yang mempunyai sifat antigenik yang berdekatan. Infeksi oleh virus dengan serotipe yang sama menyebabkan imunitas yang cukup lama, tetapi tidak demikian dengan serotipe yang berbeda.²

Infeksi oleh virus dengue dapat menyebabkan penyakit yang bersifat *self limiting*, tetapi perjalanan klinis penyakitnya kadang-kadang tidak dapat diramalkan dan dapat menjadi berat. Manifestasi klinis infeksi virus dengue ini bervariasi, mulai dari demam dengue (DD), demam berdarah dengue (DBD), dan demam berdarah dengue dengan syok (sindrom syok dengue = SSD).^{2,3}

Gangguan hemostasis yang merupakan inti patogenesis dan patofisiologi DBD meliputi gangguan vaskuler, trombosit, dan koagulopati. Pada fase awal demam disertai perdarahan disebabkan oleh vaskulopati dan trombositopeni, dan pada fase

syok disebabkan oleh trombositopeni diikuti oleh koagulopati, terutama pembekuan intravaskuler menyeluruh (PIM /*disseminated intravascular coagulation* = DIC), dan fibrinolisis. Vaskulopati bermanifestasi klinis sebagai petekie, uji bendung positif, dan adanya kenaikan permeabilitas kapiler akibat dilepaskannya mediator yang menyebabkan kebocoran plasma, elektrolit, dan protein ke dalam rongga ekstrasvaskular. Trombositopeni dan koagulopati menyebabkan perdarahan dalam berbagai bentuk, yaitu epistaksis, hematemesis, dan melena.⁴

Peneliti lain telah membuktikan gangguan hemostasis pada DBD, yaitu pemanjangan *Prothrombin Time* (PT) dan APTT, menurunnya kadar fibrinogen tetapi tidak disertai peningkatan *Fibrin Degradation Product* (FDP) yang sesuai seperti pada PIM.^{5,6}

Tatty ES (2004), juga telah membuktikan adanya gangguan hemostasis sejak awal masuk rumah sakit (Demam hari ke-4). Keadaan ini berhubungan dengan manifestasi klinis, dan menunjukkan bahwa perubahan faktor hemostasis terjadi simultan dan sekuensial karena kerja sama yang baik diantara faktor hemostasis dalam mengatasi gangguan yang terjadi.⁷

Manifestasi perdarahan, seperti epistaksis, perdarahan ginggiva, perdarahan saluran cerna, dan hematuria diasumsikan karena trombositopenia, vaskulopati, dan koagulopati.

Gangguan pada koagulasi dan fibrinolisis telah dihubungkan dengan terjadinya PIM dengan manifestasi perdarahan, suatu bentuk gangguan hemostasis yang dapat terjadi pada DBD.^{4,8} Penelitian selanjutnya membuktikan bahwa defek pada fungsi vaskuler dan gangguan hemostasis dapat terjadi pada setiap derajat DBD sebagai akibat dari disfungsi endotel yang kehilangan fungsi proteksi non-trombotik dan akan menjadi status prokoagulan serta dapat menyebabkan terbentuknya trombus.^{6,9,10}

1.2. Rumusan masalah.

Apakah terdapat perbedaan kinetika gangguan koagulasi pada Demam berdarah dengue dengan syok (SSD = Sindrom Syok Dengue) dan tanpa syok (Non SSD) ?

1.3. Tujuan penelitian.

1.3.1. Tujuan Umum :

Mengetahui perbedaan kinetika gangguan koagulasi pada penderita Demam Berdarah Dengue dengan syok (SSD = Sindrom Syok Dengue) dan tanpa syok (Non SSD).

1.3.2. Tujuan Khusus :

- a. Mengetahui perbedaan kinetika waktu protrombin (*Prothrombin Time* = PT) pada penderita Demam Berdarah Dengue dengan syok (SSD = Sindrom Syok Dengue) dan tanpa syok (Non SSD) antara hari pengamatan.
- b. Mengetahui perbedaan kinetika *Activated Partial Tromboplastin Time* (APTT) pada penderita Demam Berdarah Dengue dengan syok (SSD = Sindrom Syok Dengue) dan tanpa syok (Non SSD) antara hari pengamatan.
- c. Mengetahui perbedaan kinetika fibrinogen pada penderita Demam Berdarah Dengue dengan syok (SSD = Sindrom Syok Dengue) dan tanpa syok (Non SSD) antara hari pengamatan.

1.4. Manfaat penelitian.

Dengan mengetahui kinetika gangguan koagulasi pada SSD dan Non SSD penderita DBD maka gambaran tersebut dapat dipakai sebagai parameter kewaspadaan terhadap kejadian perdarahan pada DBD.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Epidemiologi DBD

Penyakit DBD masih merupakan masalah kesehatan diseluruh dunia, terutama dinegara tropis. Infeksi virus dengue telah ada di Indonesia sejak abad ke-18, seperti yang dilaporkan oleh David Bylon seorang dokter berkebangsaan Belanda. Penyakit ini disebut penyakit demam 5 hari yang dikenal dengan *knee trouble* atau *knokkel koortz*. Wabah demam dengue terjadi pada tahun 1871 – 1873 di Zanzibar kemudian di pantai Arab dan terus menyebar ke Samudera India. Pada dekade enam puluhan penyakit ini mulai menyebar ke negara-negara Asia Tenggara, antara lain : Singapura, Malaysia, dan Srilanka. Pada dekade tujuh puluhan, penyakit ini menyerang kawasan Pasifik termasuk di Kepulauan Polinesia. Dekade delapan puluhan demam berdarah menyerang negara-negara Amerika Latin, yang dimulai dengan negara Kuba pada tahun 1981. Penyakit DBD terus menyebar luas di negara-negara tropis dan subtropis hingga saat ini.^{1,9}

Di Indonesia kasus demam berdarah pertama kali dilaporkan di Jakarta dan Surabaya pada tahun 1968. Tahun-tahun selanjutnya kasus demam berdarah berfluktuasi jumlahnya setiap tahun dan cenderung meningkat. Demikian pula wilayah yang terjangkau bertambah luas.^{1,9}

Berdasarkan jumlah kasus DBD, Indonesia menempati urutan kedua setelah Thailand. Sejak tahun 1968 angka kesakitan rata-rata DBD di Indonesia terus meningkat dari 0,05 (1968) menjadi 8,14 (1973), 8,65 (1983) dan mencapai angka tertinggi pada tahun 1988 yaitu 27,09 per 100.000 penduduk dengan jumlah penderita sebanyak 57.573 orang, 1527 orang penderita dilaporkan meninggal dari 201 daerah tingkat II. Walaupun angka kesakitan rata-rata DBD di Indonesia cenderung meningkat, suatu hal yang menggembarakan ialah angka kematian (*case fatality rate* = CFR) secara drastis menurun dari 41,3% pada tahun 1968 menjadi 3% pada tahun 1984. Sejak tahun 1991 CFR terlihat stabil di bawah 3%. Pada umumnya letusan/wabah di daerah yang sebelumnya belum terjangkau DBD, CFR-nya tinggi, sedangkan di daerah/kota endemis CFR-nya mempunyai kecenderungan rendah.¹⁰

Pada saat ini DBD di negara-negara kawasan Asia Tenggara merupakan penyebab utama perawatan anak di rumah sakit. Morbiditas dan mortalitas DBD yang dilaporkan dari berbagai negara bervariasi dan disebabkan oleh beberapa faktor, antara lain status umur penduduk, kepadatan vector, tingkat penyebaran virus dengue, prevalensi serotipe virus dengue dan kondisi meteorologis.^{10,11}

2.2 Patogenesis Infeksi Virus Dengue

Virus dengue ada empat tipe yaitu Den-1, Den-2, Den-3 dan Den-4, yang dapat menyebabkan penyakit demam berdarah dengue dengan manifestasi klinis yang bermacam-macam dari asimtomatik sampai fatal. Sampai saat ini beberapa teori patogenesis belum mampu menerangkan secara tuntas fenomena klinik yang terjadi.¹²

Patogenesis DBD dapat dibagi menjadi dua teori patogenesis, yaitu: virulensi virus dengue dan imunopatologi yaitu Hipotesis Infeksi Sekunder Heterolog yang paling banyak diterima sampai saat ini. Teori lainnya adalah: teori endotel, endotoksin, mediator, apoptosis.

2.2.1 Teori Virulensi Virus dan Beban Virus

Pemikiran yang mendukung teori ini adalah jumlah dan virulensi virus dengue mengalahkan pertahanan tubuh orang yang terinfeksi virus tersebut, sehingga orang tersebut menjadi sakit. Berbarapa kenyataan yang mendukung adanya teori virulensi dan beban virus adalah : demam berdarah dengue masih dapat terjadi pada infeksi primer, dari infeksi sekunder hanya 3% yang menjadi berat, daerah dengan sirkulasi satu virus saja ternyata juga terdapat manifestasi klinis yang berat.

Virus dengue mempunyai empat serotipe (Den-1, Den-2, Den-3, Den-4), merupakan famili flaviride, dengan genom RNA. Genom RNA ini dapat mengkode 3 struktur protein Capsid (C), membran (M), dan envelop (E), serta protein non struktural yang lain.¹³

Mikroorganisme ini hidup di dalam sel dan memerlukan asam nukleat untuk replikasi, sehingga mengganggu sintesa protein sel pejamu. Virulensi virus adalah kapasitas virus untuk menimbulkan penyakit pada pejamu. Virulensi virus mungkin berperan melalui kemampuan virus untuk menginfeksi lebih banyak sel, membentuk virus progenik, menyebabkan reaksi inflamasi hebat dan menghindari respon imun mekanisme efektor. Diperkirakan terdapat perbedaan galur virus dalam hal kemampuan mengikat dan menginfeksi sel target. Dalam hal ini kemampuan untuk menghasilkan virus progenik yang lebih banyak secara *in vitro* dengan hasil produk gen yang berlainan, dan memberikan aspek yang berbeda.¹⁴ Serotipe Den-2, Den-3 sering menyebabkan syok dan kondisi yang berat dibandingkan dengan tipe Den-1, ataupun Den-4. Disamping virulensi, tingginya titer viremia dapat dihubungkan dengan beratnya penyakit. Titer pada pasien SSD mencapai 100-100.000 kali lebih tinggi dari pasien demam dengue (DD).^{13,14}

2.2.2 Teori Antibody Dependent Enhancement (ADE)

Teori ini memperkirakan proses terjadinya peningkatan replikasi virus pada infeksi sekunder, karena terbentuknya kompleks imun yang berkadar antibodi rendah yang disebut antibodi non netralising. Kompleks imun ini menempel pada reseptor Fc sel fagosit untuk mempermudah virus masuk ke sel dan bereplikasi.^{15,16} Kejadian ini menimbulkan viremia yang lebih hebat dan lebih banyak makrofag yang terinfeksi, maka penyakit akan lebih berat. Diduga makrofag yang terinfeksi akan menjadi aktif dan mengeluarkan berbagai substansi inflamasi, mediator, sitokin dan tromboplastin yang akan mempengaruhi permeabilitas kapiler serta akan mengaktifasi faktor koagulasi.

Hal yang mendukung adanya teori ini adalah ditemukannya korelasi antara titer antibodi virus dengue dalam serum ibu pada bayi yang terinfeksi primer DBD/SSD yang berumur kurang dari 1 tahun. Telah ditelitinya respon imun virus dengue pada kera, tikus, dan manusia. Memang terdapat 2 respon imun yang mempunyai peran yang berbeda yaitu pencegahan terhadap virus dengue dan imun patologis pada DBD/SSD.^{15,16}

2.2.3 Teori Trombosit Endotel

Trombosit dan endotel diduga mempunyai peran penting dalam patogenesis DBD berdasar pada kenyataan bahwa pada DBD terjadi trombositopenia dan permeabilitas kapiler yang meningkat, yang berarti ada pengaruh terhadap integritas sel endotel. Dia kesatuan itu sudah lama diketahui sejak lama merupakan suatu kesatuan fungsi dalam mempertahankan hemostasis.⁵

Walaupun virus dengue tidak diketemukan pada sel endotel penderita DBD/SSD tetapi telah terbukti bahwa sel monosit yang terinfeksi virus dengue akan melepaskan faktor-faktor yang mengaktivasi sel endotel, yaitu: interleukin -1 (IL-1), TNF α .¹⁷ Faktor ini akan menyebabkan berbagai efek yaitu:

- Menekan aktivitas anticoagulan
- Memacu prokoagulan
- Meningkatkan permeabilitas vaskuler

Pada DBD jejas pada endotel terjadi akibat pembentukan kompleks imun dan aktivasi komplemen, disertai jejas akibat aktivasi sel monosit dan dilepaskannya sitokin yang juga mempunyai efek terhadap trombosit, sehingga aktivasi endotel tak terjadi secara langsung,

tetapi melalui faktor-faktor yang dikeluarkan akibat monosit terinfeksi oleh virus dengue.¹⁸

Virus dengue dapat menginfeksi sel endotel secara in vitro dan menyebabkan pengeluaran sitokin dan kemokin seperti IL-6, IL-8, Regulated and Activation T Cell Excretion and Sekretion. (RANTES). Sel endotel yang terinfeksi virus dengue dapat menyebabkan aktivasi komplemen dan ekspresi ICAM-1 yang bersama IL-8 dan RANTES meningkatkan terikatnya sel PMN dan mononukleus pada endotel. Selanjutnya menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskuler dan dilepaskannya trombomodulin yang merupakan tanda kerusakan sel endotel.^{17,12} Beberapa ahli berpendapat bahwa kebocoran vaskuler yang merupakan gambaran utama pada DBD, disebabkan oleh perubahan permeabilitas vaskuler akibat dilepaskannya mediator yang bersifat singkat daripada kerusakan struktur endotel.¹⁶

Bukti yang mendukung hal ini adalah kebocoran plasma yang berlangsung cepat dan meningkatnya hematokrit dengan mendadak. Lamanya syok dan kebocoran vaskuler yang berlangsung 24-48 jam, penyembuhan yang cepat dengan pengobatan yang tepat (24-48 jam), tidak ada gejala sisa. Pada outopsi tidak didapatkan perubahan inflamasi vaskuler dan tidak ada perubahan patologis yang berat pada organ-organ kecuali efusi serosa dan perdarahan. Observasi ini menyimpulkan bahwa sangat mungkin kebocoran vaskuler yang terjadi adalah pada venula di rongga thorax dan abdomen, sedang perubahan yang ada hubungan dengan perdarahan disebabkan kebocoran eritrosit pada kapiler.¹⁹

2.2.4 Teori Mediator

Beberapa ahli berpendapat bahwa mediator berperan dalam terjadinya DBD. Berdasarkan teori enhancing antibody, makrofag yang terinfeksi virus mengeluarkan sitokin/ monokin dan mediator lain, yang kemudian memacu terjadinya peningkatan

permeabilitas vaskuler dan aktivasi koagulasi serta fibrinolisis sehingga terjadi kebocoran plasma dan perdarahan.

Pada DBD terdapat peningkatan beberapa mediator diantaranya adalah C3, dan C5, IL-1, IL-6, TNF- α . Tingginya sitokin berhubungan bermakna dengan beratnya penyakit.^{5,20}

2.2.5 Teori Apoptosis

Apoptosis adalah proses kematian sel secara fisiologi yang merupakan reaksi terhadap bereaksi stimulasi kerusakan meliputi 2 tahap yaitu: kerusakan inti sel serta perubahan bentuk dan membran sel.

Konsekwensi dari apoptosis adalah fragmentasi DNA inti sel, vakuolisasi sitoplasma, blebbing dan peningkatan granulasi membran plasma menjadi DNA subseluler yang berisi badan-badan spoptotik. Limfosit yang teraktivasi guna merespon infeksi virus menunjukkan ekspresi fas dalam kadar tinggi dan sangat rentan terhadap apoptosis.⁵

2.2.6 Teori Immunopatologi

Respon terhadap infeksi virus dengue telah diteliti pada manusia. Didapatkan bahwa reaksi imun tersebut mempunyai dua aspek yaitu respon kekebalan atau menyebabkan penyakit. Pada teori ini berdasarkan pada penelitian bahwa sesudah mendapat infeksi salah satu jenis virus dengue tidak akan kebal pada virus dengue yang lain, walaupun terdapat kekebalan terhadap virus jenis yang telah menginfeksi. teori ini kemudian disebut teori infeksi sekunderoleh virus heterologus yang berurutan.⁵

2.2.7 Teori Antigen Antibodi

Pada teori ini virus dengue dianggap sebagai antigen yang akan bereaksi dengan antibodi, kemudian akan mengaktivasi komplemen, aktivasi ini akan menghasilkan anafilatoksin C3a dan C5a yang merupakan mediator kuat peningkatan permeabilitas kapiler, kemudian terjadi kebocoran plasma. Bukti dari teori ini adalah memang benar bahwa pada 48%-72% pasien DBD terdapat kompleks imun yang terdiri dari IgG spesifik, virus dengue.⁵

2.3 Hemostasis pada DBD

Hemostasis merupakan proses interaksi kompleks yang menjamin kapasitas darah untuk dapat memalui sistem pembuluh darah. Fungsi hemostasis tergantung dari integritas sistem pembuluh darah, jumlah dan fungsi trombosit serta protein plasma koagulasi.^{8,21} Hemostasis primer merupakan mekanisme untuk berupaya dengan cepat menyumbat jejas pembuluh darah, dengan cara mengikutsertakan interaksi endotel, subendotel, dan trombosit. Hemostasis sekunder merupakan proses terjadinya aktivasi sistem koagulasi dan pembentukan bekuan fibrin. Proses ini terutama tergantung dari faktor koagulasi plasma.^{8,22}

Gangguan hemostasis yang merupakan inti patogenesis dan patofisiologi DBD meliputi gangguan vaskuler, trombosit, dan koagulopati. Pada fase awal demam disertai perdarahan disebabkan oleh vaskulopati dan trombositopeni, dan pada fase syok disebabkan oleh trombositopeni diikuti oleh koagulopati, terutama Pembekuan Intravaskuler Menyeluruh (PIM), dan fibrinolisis. Vaskulopati bermanifestasi klinis sebagai petekie, uji bendung positif, dan adanya kenaikan permeabilitas kapiler akibat dilepaskannya mediator yang menyebabkan kebocoran plasma, elektrolit, dan protein ke dalam ekstrasvaskuler. Trombositopeni dan koagulopati menyebabkan perdarahan dalam berbagai bentuk, yaitu epistaksis, hematemesis, dan melena.^{4,8,21}

Proses koagulasi terjadi setelah reaksi adhesi dan agregasi trombosit. Sistem koagulasi disusun oleh faktor – faktor koagulasi berupa protein inaktif yang beredar dalam

Mekanisme utama dalam proses koagulasi adalah konversi fibrinogen menjadi fibrin oleh trombin, suatu proteinkinase serin. Trombin dibentuk dari protrombin oleh proteinase serin lain, faktor X aktif (F Xa) yang untuk kerja optimalnya membutuhkan faktor V aktif, fosfolipid dan ion kalsium. Aktivasi faktor X dapat terjadi melalui jalur ekstrinsik atau jalur intrinsik.²³



Jalur ekstrinsik dimulai dari faktor jaringan (*tissue factor* = TF) merupakan jalur utama kaskade koagulasi pada sepsis, dimana TF dalam keadaan normal tidak didapatkan dalam darah perifer atau sel endotel, tetapi ditemukan banyak sekali di dalam sel ekstrasvaskuler. Aktivasi jalur ekstrinsik kemungkinan terjadi sebagai akibat terpaparnya TF oleh sel mononukleus atau endotel, dimana TF merupakan suatu protein transmembran, berikatan dengan faktor VII yang kemudian mengaktivasi faktor VII, IX, dan X. Aktivasi faktor X menghasilkan trombin yang akan memicu proses koagulasi lebih lanjut melalui aktivasi ko-faktor V dan VIII. Proses ini mengikut sertakan faktor VIII dan IX yang berperan dalam pembentukan faktor X aktif. Trombin juga mengaktivasi faktor XI yang meningkatkan terbentuknya faktor IX aktif.^{24,25} Jalur intrinsik dimulai dengan kontak antara faktor Hageman (F XII), kalikrein dan *high molecular weight kininogen* (HMWK) yang mengaktifkan faktor XI. Faktor XI berperan sebagai suplemen dalam mengaktivasi faktor IX. Faktor X yang teraktivasi, bersama dengan kofaktor V pada permukaan fosfolipid dan kalsium mengubah protrombin menjadi trombin. Trombin akan menghidrolisis fibrinogen menjadi fibrin monomer, yang berikatan dengan hidrogen membentuk fibrin polimer. Faktor XIII bersama dengan kalsium teraktivasi oleh trombin, yang akan membentuk *cross-linked fibrin*.²⁴

2.3.1 Koagulopati

Kelainan faktor pembekuan berperan dalam perdarahan penderita DBD, yang tampak pada fase aktif atau fase syok (hari sakit ke-3 sampai dengan ke-7). Masa parsial tromboplastin (PTT) memanjang dan masa protrombin (PT) memanjang. Faktor pembekuan V, VII, VIII, IX, dan X menurun bervariasi dari ringan sampai sedang. Menurunnya kadar faktor koagulasi dalam plasma pada DBD disebabkan karena meningkatnya pemakaian, akibat jejas endotel atau akibat penurunan sintesis faktor koagulasi. Peningkatan pemakaian faktor koagulasi terjadi pada PIM, sedangkan penurunan sintesis terjadi karena disfungsi hepar sebagai organ yang berfungsi untuk sintesis faktor koagulasi.^{7,26,27}

Pemanjangan APTT dan PT menunjukkan aktivasi intrinsik dan ekstrinsik dari kaskade koagulasi. Banyak faktor yang berperan pada gangguan koagulasi pada infeksi dengue, yaitu jejas vaskuler, aktivasi trombosit, kompleks imun, dan sitokin.⁷

Fibrinogen mulai menurun pada fase demam dan penurunannya berhubungan dengan berat penyakit. Penurunan faktor-faktor pembekuan mempunyai hubungan dengan berat trombositopenia dan berat penyakit (syok dan perdarahan).^{4,7}

2.4. Diagnosis

Manifestasi klinis DBD ditandai dengan demam tinggi mendadak disertai *facial flushing* dan sakit kepala terjadi setelah masa inkubasi 4-6 hari. Kehilangan nafsu makan, muntah dan nyeri di daerah epigastrium disertai nyeri perut di bawah lengkung iga sebelah kanan. Manifestasi perdarahan yang sering dijumpai pada awal perjalanan penyakit adalah uji torniket positif, petekie, ekimosis, atau hematoma yang timbul pada daerah bekas tusukan jarum.^{21,28,29}

Diagnosis DBD ditegakkan berdasarkan kriteria menurut WHO tahun 1999 yang terdiri dari kriteria klinis dan laboratoris. Penggunaan kriteria ini dimaksudkan untuk mengurangi diagnosis yang berlebihan (overdiagnosis). Kriteria klinis tersebut¹¹

1. Demam tinggi mendadak, tanpa sebab jelas, berlangsung terus menerus selama 2-7 hari.
2. Terdapat manifestasi perdarahan ditandai dengan :
 - Uji tourniquet positif
 - Petekie, ekimosis, purpura
 - Perdarahan mukosa, epistaksis, perdarahan gusi
 - Hematemesis dan atau melenas
3. Pembesaran hati
4. Syok, ditandai nadi cepat dan lemah serta penurunan tekanan nadi, hipotensi, kaki dan tangan dingin, kulit lembab dan penderita tampak gelisah.

Kriteria laboratoris³⁰:

1. Trombositopeni (<100.000/UL)

2. Hemokonsentrasi ; dapat dilihat dari kenaikan hematokrit 20% atau lebih menurut standar umur dan jenis kelamin. (Ht > 20% dari normal atau turun 20% setelah mendapat terapi cairan.

Pembagian derajat penyakit DBD diklasifikasikan dalam 4 derajat menurut WHO (1999) yaitu ³¹

Derajat I : Demam disertai gejala tidak khas dan satu-satunya manifestasi perdarahan yaitu uji tourniquet.

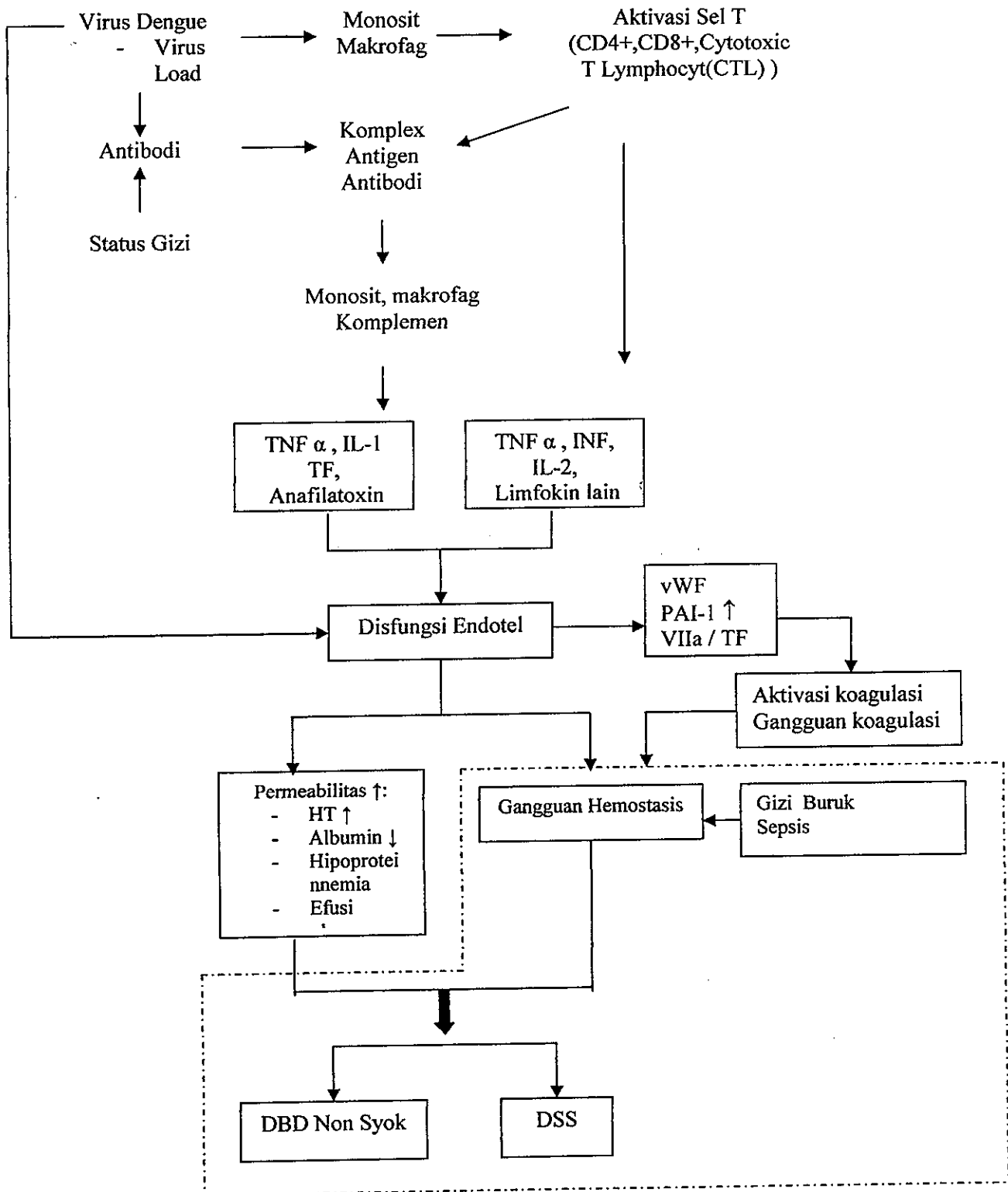
Derajat II : Seperti derajat I, disertai perdarahan spontan di kulit dan atau perdarahan lain.

Derajat III : Didapatkan kegagalan sirkulasi, yaitu nadi cepat dan lemah, tekanan nadi menurun (< 20mmHg) atau hipotensi, sianosis disekitar mulut, kulit dingin dan lembab, dan anak tampak gelisah.

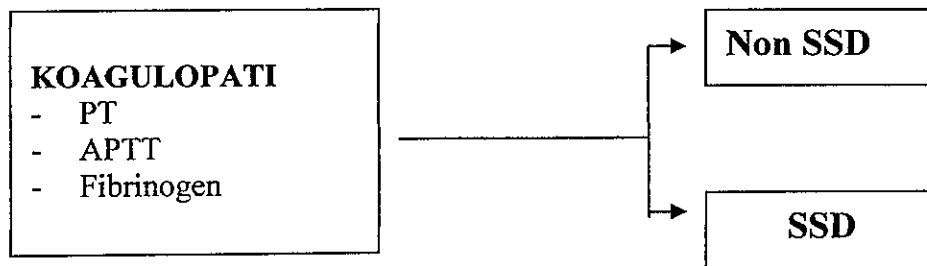
Derajat IV: Syok berat (*profound shock*), nadi tidak dapat diraba dan tekanan darah tidak terukur.

Diagnosis pasti DBD ditegakkan melalui pemeriksaan serologi dan isolasi virus. Diantara uji serologi, pemeriksaan HI (*Hemagglutination Inhibition*) adalah uji yang lazim digunakan sebagai *gold standard*. Namun uji ELIZA (*Enzyme-linked Immunosorbent Assay*) saat ini merupakan metode pilihan, karena praktis, cepat, sederhana dan cukup memerlukan satu spesimen darah, dan memiliki sensitivitas dan spesifisitas tinggi.

2.5 Kerangka Teori



2.6 Kerangka Konsep



2.7. Hipotesis

2.7.1. Hipotesis mayor

1. Terdapat perbedaan kinetika gangguan koagulasi antara penderita Demam Berdarah Dengue dengan syok (SSD= Sindrom Syok Dengue) dan tanpa syok (Non SSD) antara hari pengamatan.

2.7.2. Hipotesis minor

1. Protrombine time (PT) pada penderita Demam Berdarah Dengue dengan syok (SSD= Sindrom Syok Dengue) lebih panjang dibanding tanpa syok (Non SSD) antara hari pengamatan.
2. Activated Partial Tromboplastin Time (APTT) pada penderita Demam Berdarah Dengue dengan syok (SSD= Sindrom Syok Dengue) lebih panjang dibanding tanpa syok (Non SSD) antara hari pengamatan.
3. Fibrinogen pada penderita Demam Berdarah Dengue dengan syok (SSD= Sindrom Syok Dengue) lebih rendah dibanding tanpa syok (Non SSD) antara hari pengamatan.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Ruang Lingkup Penelitian

Ruang Ilmu Kesehatan Anak Rumah Sakit dokter Kariadi Semarang.

3.2. Waktu dan tempat penelitian.

Penelitian dilakukan pada penderita DBD yang dirawat di bangsal infeksi, HND dan PICU bagian Anak RSDK Semarang, mulai bulan Pebruari 2001 sampai dengan Pebruari 2002.

3.3 Jenis dan Rancangan Penelitian.

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional eksploratif yang bertujuan untuk mengetahui gambaran gangguan koagulasi pada penderita DBD dengan SSD dan yang tanpa SSD.

3.4 Populasi dan Sampel

3.4.1 Populasi Target.

Anak menderita Demam Berdarah Dengue.

3.4.2 Populasi Terjangkau.

Anak menderita Demam Berdarah dengue yang dirawat di Bangsal Anak RSDK.

3.4.3 Sampel Penelitian.

Anak menderita Demam Berdarah dengue yang dirawat di RSDK yang Memenuhi kriteria sebagai berikut :

3.4.3.1. Kriteria Inklusi

- a. Umur 3 – 14 tahun.
- b. Menderita DBD atas dasar kriteria WHO (tahun 1999) dan pemeriksaan serologis *indirect-Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) yaitu MRL ELISA (product code EL 1500 M) indirek untuk deteksi IgG dan IgM specific antibodies. Hasil pemeriksaan serologi dinyatakan positif dengue bila titer IgM > 1,0 atau IgG > 1,0. Infeksi primer bila rasio IgM terhadap IgG > 1 dan infeksi sekunder bila rasio IgM terhadap IgG < 1.
- c. Pasien bersedia turut dalam penelitian.

3.4.3.2. Kriteria Eksklusi

- Di dalam perjalanan penyakitnya, mengalami sepsis bakteri, dan gizi buruk.
- Pasien yang tidak mengikuti prosedur pemeriksaan yang diperlukan untuk penelitian sampai selesai
- Hasil pemeriksaan darah tidak lengkap
- Penderita pindah alamat di luar Semarang.

3.4.4 Perhitungan Besar sampel.

Besar sampel dihitung berdasarkan perkiraan beda rata - rata 2 populasi, dengan rumus sebagai berikut :

$$n_1 = n_2 = 2 \left[\frac{(z\alpha + z\beta)s}{(X_1 - X_2)} \right]^2$$

s = simpang baku pada kedua kelompok

$X_1 - X_2$ = perbedaan klinis yang diinginkan (*clinical jugment*)

Ditetapkan $\alpha = 0,05$; $z\alpha$ (derajat kemaknaan) = 1,96

$Power = 0,80$; $z\beta = 0,842$

Diketahui rata – rata nilai PT pada penderita SSD adalah 16 detik dengan simpang baku penderita SSD dan Non SSD dianggap sama sebesar 5. Perbedaan nilai PT 3 detik dianggap bermakna secara klinis, sehingga jumlah sampel dapat dihitung sebagai berikut.

$$n_1 = n_2 = 2 \left[\frac{(1,96 + 0,842) 5}{16 - 13} \right]^2 = 43,6 \sim 44 \text{ orang}$$

Berdasarkan perhitungan tersebut, jumlah sampel minimal yang diperlukan untuk masing – masing penderita Non SSD maupun SSD sebanyak 44 orang.

3.4.5 Cara Sampling

Apabila jumlah penderita DBD yang memenuhi kriteria penelitian jumlahnya melebihi jumlah sampel minimal, maka pemilihan sampel akan dilakukan dengan metode random sederhana berdasarkan tabel angka random.

3.5 Variabel Penelitian

3.5.1 Variabel bebas : Derajat klinis DBD, dibedakan menjadi DBD dengan syok (SSD = Sindrom Syok Dengue) dan tanpa syok (Non SSD). Skala nominal.

3.5.2 Variabel Tergantung :

1. PT. Skala numerik
2. APTT. Skala numerik
3. Fibrinogen. Skala numerik

3.6 Definisi Operasional

Kinetika gangguan koagulasi pada penderita demam berdarah dengue adalah perubahan – perubahan gangguan koagulasi pada penderita demam berdarah dengue.

3.6.1 Variabel bebas

Skala pengukuran: nominal

- 1). **Non SSD** adalah DBD derajat I dan II berdasarkan Klasifikasi WHO 1999.
- 2). **Sindrom Syok Dengue (SSD)** adalah DBD derajat III dan IV berdasarkan Klasifikasi WHO tahun 1999.

3.6.2 Variabel Terikat

- a. Prothrombin Time diukur dengan memakai alat analyzer MDA 180 (organon Teknika, Cambridge, United Kingdom) dengan menggunakan Platelin LS. Skala Numerik.

- b. APTT diukur dengan memakai alat analyzer MDA 180 (organon Teknika, Cambridge, United Kingdom) dengan menggunakan Platelin LS. Skala Numerik.
- c. Fibrinogen diukur dengan metode Clauss. Skala Numerik.

3.6.3 Variabel pengganggu

1) Status gizi

Skala pengukuran : interval

Status gizi digolongkan berdasarkan persentil indeks massa tubuh (IMT) terhadap umur sesuai jenis kelamin pada kurva persentil IMT dari *National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, CDC National Center for Health Statistics United States* (2002). IMT dihitung dengan berat badan (kilogram) dibagi tinggi badan (meter) kuadrat ($IMT = BB/TB^2$). Status gizi digolongkan dalam *underweight*: < persentil 5, *normoweight*: persentil 5 – 85, berisiko *overweight*: 86 – 95, dan *overweight*: > persentil 95.

2) Sepsis

Skala pengukuran : nominal

Sepsis adalah respons sistemik yang diakibatkan oleh infeksi, pada anak ditandai dengan gejala-gejala sebagai berikut :

- Suhu > 38 °C atau < 36 °C
- Takikardi : melebihi frekuensi denyut jantung normal sesuai umur penderita.
- Takipnea :
 - < 2 bulan : 60 x / menit
 - 2 bulan – 1 tahun : 50 x / menit
 - 1 – 5 tahun : > 40 x / menit
 - > 5 tahun : > 30 x / menit

- Lekositosis (jumlah neutrofil $> 12.000/\text{mm}^3$) atau lekopenia (jumlah netrofil $< 4000/\text{mm}^3$) dan lebih 10 % imatur.
- Dijumpai bakteri pada biakan.

3)Umur

Skala pengukuran : rasio

Umur ditentukan pada saat penderita masuk rumah sakit berdasarkan tanggal lahir dan dinyatakan dalam tahun.

3.7. Cara Pengumpulan Data.

- a. Pencatatan data penderita meliputi umur, jenis kelamin, gejala klinis, hasil pemeriksaan laboratorium, hari sakit, lama perawatan, dan *out come* setelah pengelolaan di RSDK.
- b. Penderita dibagi dalam 2 kelompok, yaitu kelompok DBD dengan syok (SSD = Sindrom Syok Dengue) dan tanpa syok (Non SSD).
- c. Sampel darah yaitu PT, APTT, Fibrinogen saat penderita perawatan hari ke 0,1,2,7

3.8. Prosedur Penelitian.

Semua penderita DBD yang dirawat di RS dr Kariadi dimasukkan ke dalam penelitian ini dan dicatat di dalam status khusus penelitian. Terhadap semua penderita dilakukan pemeriksaan fisik lengkap, laboratorium penunjang rutin untuk diagnosis DBD, pemeriksaan darah rutin untuk diagnosis DBD (hemoglobin, hematokrit, trombosit), tes serologis IgG dan IgM dengan cara ELISA Captured, parameter koagulasi (PT, APTT, Fibrinogen).

Terhadap semua penderita DBD yang dimasukkan ke dalam penelitian ini mendapatkan pengelolaan sama sesuai dengan protap pengelolaan DBD di subbagian pediatri gawat darurat (PGD) FK Undip/ RSDK.

3.9 Analisis Data

Sebelum analisis akan dilakukan persiapan data yaitu *data cleaning* untuk pengecekan apakah adanya data yang tidak lengkap ataupun tidak akurat, dilanjutkan dengan pemberian kode dan dimasukkan kedalam komputer.

Analisis data dimulai dengan analisis deskriptif, dimana semua variabel yang berskala numerik seperti umur, PT, APTT, kadar fibrinogen akan dinyatakan sebagai rerata dan simpang baku. Sedangkan variabel yang berskala kategorial seperti derajat berat DBD akan dinyatakan dalam distribusi frekuensi dan persen.

Uji Chi-Square (untuk variabel berskala kategorial) dan uji $-t$ tidak berpasangan atau uji non-parametrik yang sama (untuk variabel berskala kontinyu) digunakan untuk menguji perbedaan antara variabel karakteristik subyek penelitian. Apabila variabel karakteristik subyek memiliki distribusi normal digunakan uji-t, tetapi apabila memiliki distribusi tidak normal digunakan uji non-parametrik Mann-Whitney.

Uji Fridman akan digunakan untuk menguji perbedaan nilai PT, APTT dan Fibrinogen pada hari ke-0,1,2 dan 7. Perbedaan PT, APTT dan Fibrinogen antar kelompok pada hari yang sama akan diuji dengan Mann-Whitney.

Nilai $p \leq 0.05$ menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna secara statistik. Analisis data menggunakan program SPSS for Windows v. 11,5.

3.10. Etika Penelitian

1. Penelitian pada anak dimintakan persetujuan (*informed consent*) orang tua setelah mendapat penjelasan tentang penelitian ini.
2. Responden tidak dibebani biaya untuk pengambilan data yang dibutuhkan peneliti.

3.11. Jadwal Penelitian

Lama penelitian direncanakan selam 12 bulan dengan jadwal sebagai berikut :

1. Persiapan : bulan ke – 1
2. Pengumpulan sampel : bulan ke – 2 sampai ke – 10
3. Analisis data : bulan ke – 11
4. Penyusunan laporan : bulan ke – 12

3.12. Pengeluaran Biaya

1. Persiapan : Rp. 250.000,-
 2. Pemeriksaan laboratorium : Rp. 8.750.000,-
 3. Analisis data : Rp. 300.000,-
 4. Penyusunan laporan dan
penggandaan : Rp. 500.000,-
-
- Jumlah total : Rp. 9.800.000,-**
-

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian *in depth* Demam Berdarah Dengue (DBD) Indonesia Belanda dijumpai 138 kasus anak dengan DBD yang dirujuk ke Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang. Dari keseluruhan kasus tersebut dijumpai 97 kasus yang memenuhi untuk kriteria penelitian ini.

Rerata umur anak adalah 8,6 tahun ($SD=3,01$) dengan umur termuda adalah 3 tahun dan tertua adalah 14 tahun. Kasus DBD tanpa syok dijumpai pada 50 kasus (51,5%) dan Sindroma Syok Dengue (SSD) adalah 47 kasus (48,5%). Jenis kelamin pada kelompok DBD tanpa syok lebih banyak perempuan (60%) dari pada laki – laki (40%), sedangkan pada kelompok SSD lebih banyak laki-laki (55,3%) dari pada perempuan (44,7%) namun demikian perbedaan tersebut secara statistik tidak bermakna ($p=0,19$). Beberapa penelitian sebelumnya mendapatkan hasil yang serupa, Supriatna mendapatkan perempuan lebih banyak 59,2% ($n=29$) dibandingkan dengan laki-laki 40,8% ($n=20$) pada kelompok Non SSD, sedangkan pada penderita SSD laki – laki 54,9% ($n=28$) lebih banyak dibanding perempuan 45,1 ($n=23\%$).³² Di Thailand, perempuan 2 kali lebih sering dirawat karena DBD, sedangkan di Singapura rasio laki-laki dengan perempuan adalah 1,46:1.³³

Tabel. 1. Distribusi penderita berdasarkan umur, jenis kelamin.

Variabel	Derajat DBD		P
	DBD tanpa syok n = 50	SSD n=47	
Umur (tahun); rerata (SD)	8,6 (2,83)	7,4 (3,09)	0,02 [†]
Jenis kelamin			
• Laki-laki; n (%)	20 (40%)	26 (55,3%)	0,19 [§]
• Perempuan; n (%)	30 (60%)	21 (44,7%)	
Kelompok umur (tahun); n (%)			
• 3 - 6	12 (34,3)	23 (65,7)	0,04 [§]
• 7 - 10	22 (59,6)	15 (40,5)	
• 11 - 14	16 (64,0)	9 (36,0)	

[†]Uji t-tak berpasangan

[§]Uji χ^2

Berdasarkan kelompok umur tampak bahwa penderita SSD terbanyak adalah pada kelompok umur 3-6 tahun (65,7%), selanjutnya adalah kelompok 7-10 tahun (40,5%) dan 11-14 tahun (36,0%). DBD tanpa syok terbanyak dijumpai pada kelompok umur 7-10 tahun (59,6%). Secara statistik dijumpai perbedaan yang bermakna pada derajat berat DBD berdasarkan distribusi kelompok umur anak ($p=0,04$). Umur tersebut termasuk dalam rentang usia angka kejadian tertinggi pada anak. Tahun 1968 – 1973, 95% penderita adalah anak di bawah 15 tahun. Selama tahun 1993 – 1998, penderita DBD terbanyak adalah anak yang berumur 5 – 14 tahun,³⁴ SSD jarang terjadi pada umur di atas 14 tahun.^{32,33}

Pada tabel diatas tampak bahwa penderita SSD berumur lebih muda dibanding penderita DBD tanpa syok ($p=0,02$). Hasil penelitian Gamble (2000) menunjukkan adanya permeabilitas pembuluh darah anak lebih besar dibandingkan dengan dewasa dan pembuluh darah anak lebih rentan terhadap pengaruh-pengaruh faktor luar yang mengganggu permeabilitas pembuluh darah. Hal ini terjadi karena pembuluh darah pada anak, masih

dalam pertumbuhan , sehingga lebih permeabel dan mudah terjadi kebocoran. Mikrovaskuler diketahui lebih permeabel terhadap air dan protein plasma daripada pembuluh darah yang lebih matang. Oleh karena itu , syok hipovolemik akibat kebocoran kapiler pada DBD/SSD lebih sering terjadi pada anak daripada orang dewasa dan permeabilitas mikrovaskuler dapat berubah menurut umur, pada umur yang lebih muda lebih mudah terjadi kebocoran kapiler karena peningkatan permeabilitas.³⁵

Tabel 2. Karakteristik pasien pada kelompok DBD tanpa syok dan kelompok dengan SSD. Data karakteristik penderita mempunyai distribusi tidak normal, sehingga untuk mengetahui perbedaannya pada penderita DBD tanpa syok dan SSD digunakan uji Mann-Whitney. Pada penderita SSD rata-rata lama perawatan, hemoglobin, hematokrit, jumlah leukosit secara bermakna lebih besar dibanding penderita DBD tanpa syok ($p < 0,05$). Sedangkan jumlah trombosit pada penderita DBD tanpa syok lebih besar secara bermakna dibandingkan penderita SSD ($p < 0,001$). Tidak terdapat perbedaan bermakna awitan demam saat masuk rumah sakit pada penderita DBD tanpa syok dan SSD ($p = 0,13$). Sedangkan indeks masa tubuh berbeda bermakna pada SSD dan DBD tanpa syok dengan ($p = 0,002$)

Tabel 2. Karakteristik anak dengan DBD yang digunakan sebagai subyek penelitian

Variabel	Derajat DBD		P
	DBD tanpa syok n=50	SSD n=47	
Berat badan (kg) ; rerata (SD)	26,1 (12,29)	21,4 (11,26)	0,006 [†]
Tinggi badan (cm); rerata (SD)	126,1 (17,95)	121,0 (18,84)	0,2 [§]
Indeks massa tubuh; rerata (SD)	16,0 (6,33)	14,1 (4,67)	0,002 [†]
Awitan demam (hari); rerata (SD)	3,46 (1,09)	3,81 (1,21)	0,134 [§]
Lama rawat (hari); rerata (SD)	3,76 (1,14)	5,89 (2,07)	< 0,001 [§]
Status Gizi; n (%)			
• Gizi buruk	16 (32,7)	33 (67,3)	
• Gizi baik	31 (73,8)	11 (26,2)	
• Gizi lebih	2 (66,7)	1 (33,3)	
• Obesitas	1 (33,3)	2 (66,7)	0,01 [§]
Hemoglobin (g/dL); rerata (SD)			
• Saat masuk RS	12,46 (1,72)	13,17 (2,96)	0,012 [§]
• Hari ke-2	11,65 (1,420)	10,81 (1,55)	0,01 [§]
• Hari ke-7	11,18 (1,49)	10,23 (1,59)	0,001 [§]
Leukosit (/mm ³); rerata (SD)			
• Saat masuk RS	4.592 (2.266)	7.322 (2.475)	0,001 [§]
• Hari ke-2	5.485 (2.486)	10.138 (7.779)	< 0,001 [§]
• Hari ke-7	7.322 (2.475)	9.538 (7.948)	0,007 [§]
Trombosit (/mm ³); rerata (SD)			
• Saat masuk RS	100.966 (59.802)	52.383 (27.408)	< 0,001 [§]
• Hari ke-2	95.531 (58.032)	70.832 (58.573)	0,003 [§]
• Hari ke-7	366.958 (135.849)	290.213 (138.904)	0,006 [§]
Hematokrit (%); rerata (SD)			
• Saat masuk RS	38,24 (5,53)	40,67 (9,22)	0,008 [§]
• Hari ke-2	35,31 (4,12)	32,56 (4,60)	0,006 [§]
• Hari ke-7	34,14 (4,65)	31,30 (4,57)	0,002 [§]

[†]Uji t-tak berpasangan

[§]Uji Mann-Whitney

[§]Uji χ^2

Status gizi ditentukan berdasarkan indeks masa tubuh (IMT), menunjukkan bahwa gizi underweight lebih banyak terdapat pada penderita SSD. Pada analisis berhubungan bermakna dengan X^2 status gizi underweight berhubungan bermakna dengan kejadian syok

pada DBD ($p=0,19$). Keadaan ini tidak sesuai dengan kepustakaan yang mengemukakan bahwa gizi baik cenderung untuk mengalami DBD berat.³⁶

Awitan demam pada penelitian ini pada SSD ($3,81 \pm 1,21$) dan pada DBD tanpa syok ($3,46 \pm 1,09$) namun tidak berbeda bermakna ($p=0,13$). Dengan demikian penderita DBD pada penelitian ini saat masuk ke rumah sakit di antara demam hari ke-3 dan 5 atau rata-rata demam hari ke-4 yang merupakan masa rawan terjadinya syok pada DBD. Keadaan ini sesuai dengan saat terjadinya gangguan hemostasis dan kebocoran vaskuler. Dengan demikian pengamatan hari ke-0 adalah demam hari ke-4, hari ke-2 adalah demam hari ke-6, dan pengamatan hari ke-7 adalah demam hari ke-11. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya.^{7,32,37}

Jumlah trombosit pada SSD pada pengamatan hari ke-0 sangat rendah (52.383) dan berbeda bermakna dengan non SSD (100.966) ($p=0,001$) merupakan salah satu petunjuk aktivasi koagulasi pada SSD lebih hebat daripada DBD tanpa syok. Pada SSD dan DBD tanpa syok jumlah trombosit masih rendah sampai hari pengamatan ke-2 dan pada pengamatan hari ke -7 sudah normal. Trombositopenia merupakan keadaan yang selalu terjadi pada DBD, dan sesuai dengan derajat berat penyakit dan terjadinya perdarahan . Trombositopenia diasumsikan dipacu oleh kompleks antigen antibodi pada receptor Fc trombosit dan komplemen C3 yang melekat pada permukaan trombosit.³⁸ Penyebab lain trombositopenia adalah penurunan jumlah trombosit , umut trombosit, agregasi trombosit karena jejas endotel kapiler, dan PIM/DIC. Hasil serupa diperoleh peneliti sebelumnya.^{7,32} Pada hari ke-7 nilai trombosit naik secara spontan setelah terjadi homeostasis.³⁸

Penurunan Produksi trombosit pada fase awal penyakit (hari sakit ke -1 samapi dengan ke-4) merupakan penyebab trombositopenia. Pada saat itu sumsum tulang tampak

hiposeluler ringan dan megakariosit meningkat dalam berbagai bentuk fase maturasi. Tampaknya, virus secara langsung menyerang mieloid dan megakariosit. Trombosit pada saat itu dapat mencapai 20.000 – 50.000/mm³. Pada hari sakit ke 5 sampai dengan ke-8, terjadi trombositopenia terutama disebabkan oleh penghancuran trombosit dalam sirkulasi. Kompleks imun yang melekat pada permukaan trombosit mempermudah penghancuran trombosit oleh sistem retikuloendotelial didalam hati dan limpa, mengakibatkan trombositopenia pada fase syok. Tetapi, penghancuran trombosit ini dapat pula disebabkan oleh kerusakan endotel, rekasi oleh kompleks imun, antibodi trombosit spesifik, atau DIC yang disebabkan oleh syok lama. Pada fase ini dijumpai peningkatan jumlah megakariosit pada sumsum tulang.²⁸

Disamping penurunan jumlah, dibuktikan pula adanya disfungsi trombosit. Kinetik trombosit pada DBD memperlihatkan penurunan jumlah trombosit pada fase demam (hari sakit ke 2-3) dan mencapai jumlah terendah pada hari ke lima, pada saat terjadi syok. Selanjutnya jumlah trombosit akan meningkat dengan cepat pada hari ke-6 sampai dengan hari ke-7 dan mencapai jumlah normal dalam waktu 7-10 hari sejak awal penyakit. Derajat trombositopenia cenderung berhubungan dengan berat penyakit.²⁸

Hemoglobin dan hematokrit pada hari ke-0 (demam hari ke-4) meningkat pada SSD dibanding pada DBD tanpa syok bermakna secara statistik ($p < 0,05$). Hal ini sesuai teori patogenesis DBD terjadinya kebocoran vaskuler sampai 48 jam sehingga albumin masih bocor keruang intersisiel dengan akibat hemokonsentrasi karena terjadi hipovolemia.³⁹ Meningkatnya kebocoran vaskuler mungkin sebagai akibat sebagai akibat disfungsi endotel, tetapi berbeda dengan sepsis bakteri, pada DBD /SSD tidak terdapat kerusakan pada sel endotel. Kebocoran vaskuler pada DBD mungkin dihubungkan dengan efek

mediator vasoaktif yang dihasilkan seperti kinin, komplemen C3a, C5a, histamin dan sitokin (TNF, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, INF- γ dan RANTES)⁷. Pada penelitian ini hari ke-2 (demam hari ke-6) menunjukkan nilai hematokrit baik pada SSD maupun DBD tanpa syok sudah normal, hal ini merupakan petanda berhentinya kebocoran vaskuler. Hal yang sama diperoleh oleh peneliti sebelumnya⁷. Keadaan ini mendukung teori bahwa kebocoran vaskuler terjadi 24-48 jam.⁴⁰ Pengamatan hari ke-7 yaitu masa rekonvalesens atau demam hari ke-11. Menunjukkan kadar hematokrit yang sudah normal baik pada SSD maupun DBD tanpa syok. Hal ini menunjukkan membaiknya kebocoran vaskuler.

Permeabilitas vaskuler yang meningkat menyebabkan kebocoran plasma merupakan manifestasi klinis DBD/SSD dengan patofisiologi yang belum dimengerti sepenuhnya.⁴¹ Kebocoran protein dan masuknya cairan kedalam ruang ekstrasvaskuler mengakibatkan hipovolemia, hemokonsentrasi (peningkatan hemoglobin dan hematokrit), hipoproteinemia, hipoalbuminemia, efusi pleura, asites dan syok.²⁶

Jumlah leukosit saat masuk rumah sakit (hari ke-0) pada penderita SSD lebih tinggi dibanding penderita DBD tanpa syok, berbeda bermakna secara statistik ($p=0,001$). Demikian pula pada pengamatan pada hari ke-2 dan ke-7, penderita SSD lebih tinggi daripada DBD tanpa syok, berbeda bermakna secara statistik ($p<0,001$ dan $p=0,007$). Kadar leukosit pada saat syok berhubungan erat dengan keparahan penyakit. Pada DBD, awalnya dijumpai leukosit normal atau meningkat dengan dominasi sel-sel netrofil. Pada akhir fase demam terjadi penurunan jumlah leukosit dan netrofil, dan kembali normal 2-3 hari kemudian.¹⁵ *Kalayanaroj* dan *Nimmannitya* menemukan bahwa rerata kadar leukosit penderita SSD lebih tinggi daripada Non SSD dan makin tinggi leukosit makin berat komplikasi yang terjadi.⁴²

Tabel 3. Dapat dilihat manifestasi klinis perdarahan penderita DBD saat masuk rumah sakit nampak keadaan petekie, epistaksis pada SSD dan DBD tanpa syok tidak bermakna secara statistik. Kejadian hematemesis dan melena lebih sering pada kelompok SSD dibandingkan pada kelompok DBD tanpa syok. Berdasarkan uji statistik *chi-square*, hematemesis meningkatkan kejadiannya pada SSD hingga 7 kali lebih besar. Hal ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang mendapatkan kejadian syok pada DBD 7,3 kali lebih besar pada penderita hematemesis.⁷ Mekanisme utama DBD adalah kebocoran plasma dan perdarahan akan memperburuk hipovolemia sehingga penderita jatuh dalam keadaan syok yang lebih berat.⁷

Tabel 3. Distribusi manifestasi perdarahan berdasarkan derajat DBD pada saat masuk rumah sakit.

Manifestasi perdarahan	Derajat DBD		P (Uji χ^2)	POR (CI 95 %)
	DBD tanpa Syok n (%)	SSD n (%)		
Petekie	15 (30)	16 (34,0)	0,417	1,20 (0,51 – 2,83)
Epistaksis	11 (22,0)	5 (10,6)	0,174	0,42 (0,14 – 1,32)
Ekimosis / purpura	0 (0)	0 (0)	-	-
Hematemesis	1 (2,0)	6 (12,8)	0,054	7 (0,83 – 62,01)
Melena	0 (0)	7 (14,9)	0,005	-

Uji χ^2

Pada tabel diatas menunjukkan bahwa manifestasi perdarahan pada awal masuk berupa petekie terbanyak pada penderita SSD (34,0%) dibandingkan pada DBD tanpa syok (30%) namun secara statistik tidak berbeda bermakna ($p=0,41$). Urutan selanjutnya melena pada penderita SSD (14,9%) sedang pada DBD tanpa syok tidak terjadi, hal ini berbeda secara bermakna ($p=0,005$). Kejadian hematemesis juga meningkat pada SSD (12,8%) dibandingkan pada penderita DBD tanpa syok (2,0%), bermakna secara statistik ($p=0,05$). Sedangkan kejadian Epistaksis lebih sering terjadi pada penderita DBD tanpa syok (22,0%)

dibandingkan pada SSD (10,6%), namun tidak berbeda bermakna ($p=0,17$). Peneliti sebelumnya meneliti 50 penderita SSD, manifestasi perdarahan terbanyak adalah perdarahan saluran cerna (56%), tes torniket positif (46%), ptekie (42%), epistaksis (20%), perdarahan gusi (6%)⁴³. Patogenesis terjadinya perdarahan pada dengue pada fase awal demam disebabkan oleh vaskulopati dan trombositopeni, dan pada fase syok disebabkan oleh trombositopeni diikuti oleh koagulopati, terutama pembekuan intravaskuler menyeluruh (PIM/DIC). Trombositopeni dan koagulopati menyebabkan perdarahan dalam berbagai bentuk, yaitu epistaksis, hematemesis dan melena.^{3,4} belum diketahui secara pasti. Adanya trombositopenia dapat meningkatkan tendensi perdarahan pada DBD, akan tetapi penyebab primernya belum diketahui secara jelas. Penelitian-penelitian terdahulu menyebutkan peningkatan aktivitas koagulasi dan fibrinolisis mempunyai peranan penting pada patogenesis DBD. Adanya ketidakseimbangan pada pengaturan koagulasi dan fibrinolisis seperti yang terjadi pada PIM dan disertai adanya trombositopenia merupakan faktor yang diduga berperan pada tendensi terjadinya perdarahan pada DBD.⁷

Tabel. 4 Menunjukkan bahwa anak dengan SSD pada hari perawatan ke-0 dan hari ke-1 memiliki waktu PT yang lebih panjang secara bermakna dibanding dengan anak DBD tanpa syok ($p=0,006$ dan $p=0,05$). Pada hari ke-2 dan ke-7 perawatan waktu PT anak dengan SSD masih lebih panjang dibanding DBD tanpa syok tetapi perbedaan tersebut tidak bermakna ($p=0,4$ dan $p=0,8$). Hasil uji Friedman menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna pada waktu PT dari hari perawatan ke-0, 1, 2 dan 7 baik pada kelompok DBD tanpa syok ($p<0,001$) maupun pada kelompok SSD ($p<0,001$).

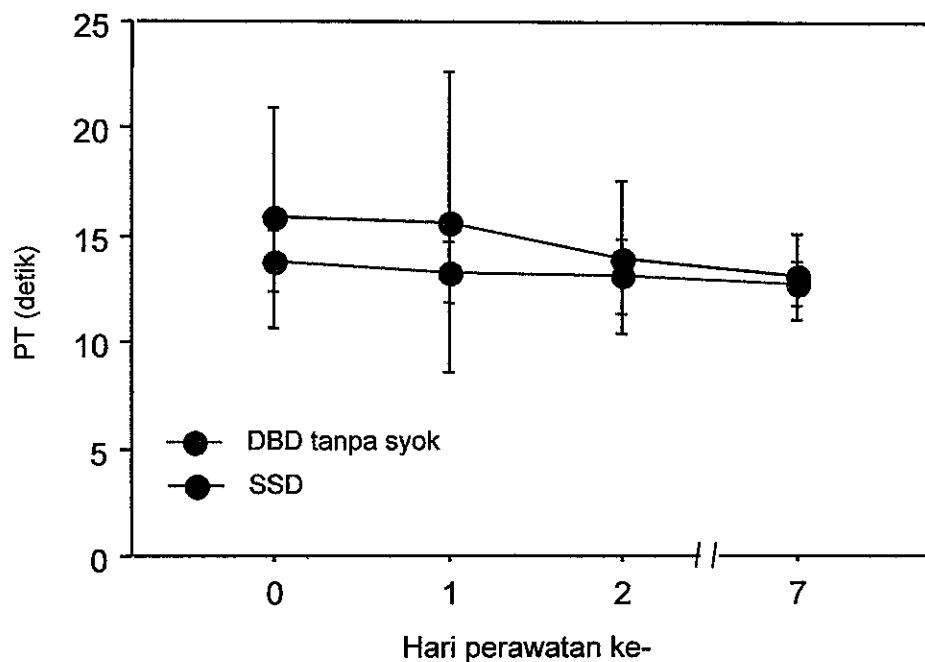
Ada 2 peneliti yang menunjukkan pemanjangan PT pada DBD dan pada penderita SSD yang meninggal didapatkan pemanjangan PT yang berbeda bermakna dengan SSD yang hidup.^{44,45} Namun demikian, 2 penelitian lain menunjukkan hasil PT normal sehingga tidak mendukung peranan jalur ekstrinsik.^{40,46} Perubahan waktu PT dari hari ke-0, 1, 2 dan 7 perawatan ditampilkan pada tabel .4

Tabel 4. Perubahan waktu PT sesuai dengan hari perawatan pada anak dengan DBD tanpa syok dan SSD

Hari perawatan ke-	Derajat DBD		p*
	DBD tanpa syok n=50	SSD n=47	
0	13,8 (1,41)	15,9 (5,13)	0,006
1	13,3 (1,47)	15,6 (7,01)	0,05
2	13,1 (1,82)	14,0 (3,59)	0,4
7	12,8 (1,02)	13,1 (1,99)	0,8

* Uji Mann-Whitney

Gambaran perubahan waktu PT juga ditampilkan pada gambar 1. Perubahan waktu PT pada kelompok SSD lebih besar dibanding pada kelompok DBD tanpa syok. Pada hari perawatan ke-0 dan 1 waktu PT pada kelompok SSD lebih panjang dibanding kelompok DBD tanpa syok.. Pada hari ke-2 waktu PT kelompok SSD menurun mendekati waktu PT anak DBD tanpa syok dan menjadi kurang lebih sama pada hari ke-7.



Gambar 2. Perubahan waktu PT dari hari perawatan ke-0, 1, 2 dan 7 pada anak dengan DBD tanpa syok dan SSD

Perubahan waktu APTT dari hari ke-0, 1, 2 dan 7 perawatan ditampilkan pada tabel 5.

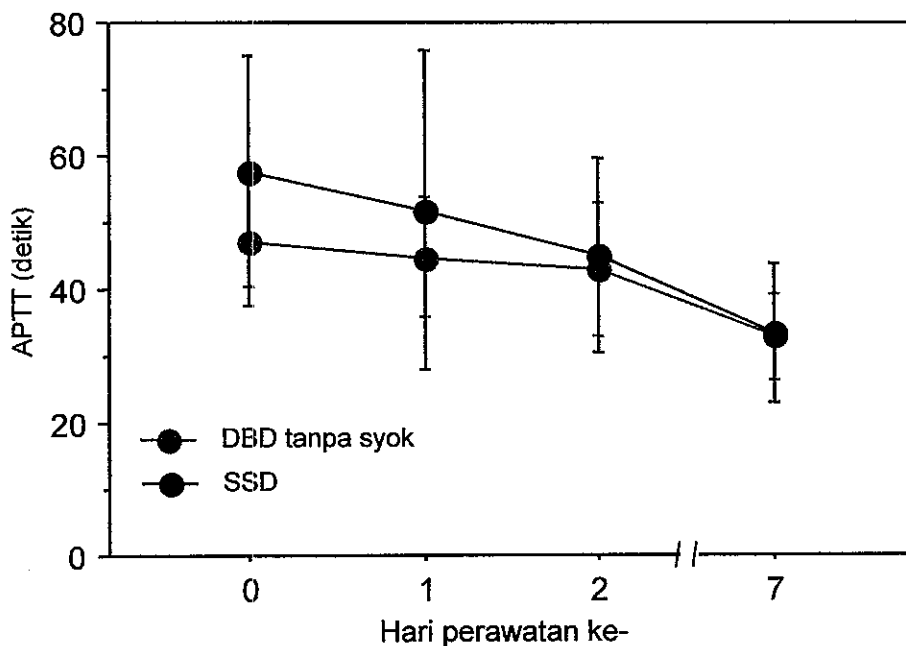
Tabel. 5. menunjukkan waktu APTT pada anak dengan SSD pada hari perawatan ke-0 dan hari ke-1 memiliki waktu APTT yang lebih panjang secara bermakna dibanding dengan anak DBD tanpa syok ($p=0,01$ dan $p=0,05$). Pada hari ke-2 dan ke-7 perawatan waktu APTT anak dengan SSD masih lebih panjang dibanding DBD tanpa syok tetapi perbedaan tersebut tidak bermakna ($p=0,5$ dan $p=0,4$). Sama dengan pada PT, hasil uji Friedman juga menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna pada waktu APTT dari hari perawatan ke-0, 1, 2 dan 7 baik pada kelompok DBD tanpa SSD ($p<0,001$) maupun pada kelompok SSD ($p<0,001$). Gambaran perubahan waktu APTT juga ditampilkan pada gambar 2.

Tabel 5. Perubahan waktu APTT sesuai dengan hari perawatan pada anak dengan DBD tanpa syok dan SSD

Hari perawatan ke-	Derajat DBD		p*
	DBD tanpa syok n=50	SSD n=47	
0	47,1 (9,63)	57,6 (17,30)	0,01
1	44,7 (9,00)	51,9 (24,08)	0,05
2	43,0 (9,92)	45,0 (14,69)	0,5
7	32,7 (6,53)	33,2 (10,45)	0,4

* Uji Mann-Whitney

Pada gambar 2 tampak bahwa perubahan waktu APTT pada kelompok SSD lebih besar dibanding pada kelompok DBD tanpa syok. Pada hari perawatan ke-0 dan 1 waktu APTT pada kelompok SSD lebih panjang dibanding kelompok DBD tanpa syok. Pada hari ke-2 waktu APTT kelompok SSD menurun mendekati waktu APTT anak DBD tanpa syok dan menjadi kurang lebih sama pada hari ke-7.



Gambar 3. Perubahan waktu APTT dari hari perawatan ke-0, 1, 2 dan 7 pada anak dengan DBD tanpa syok dan SSD

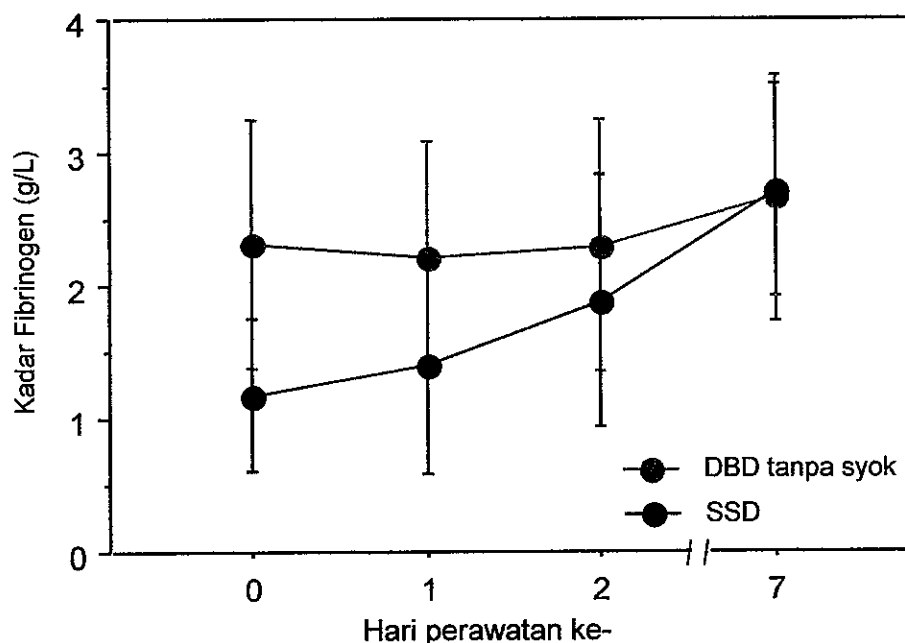
Perubahan kadar fibrinogen dari hari ke-0, 1, 2 dan 7 perawatan ditampilkan pada tabel 6. **Tabel 6.** Menunjukkan kadar fibrinogen pada anak dengan SSD pada hari perawatan ke-0, hari ke-1 dan hari ke-2 memiliki kadar fibrinogen yang lebih rendah secara bermakna dibanding dengan anak DBD tanpa syok ($p<0,001$, $p<0,001$ dan $p=0,003$). Pada hari ke-7 perawatan kadar fibrinogen anak dengan DBD tanpa syok masih sedikit lebih rendah dibanding SSD tetapi perbedaan tersebut tidak bermakna ($p=0,5$).

Gambaran perubahan kadar fibrinogen juga ditampilkan pada gambar 3.

Tabel 6. Perubahan kadar fibrinogen serum sesuai dengan hari perawatan pada anak dengan DBD tanpa syok dan SSD

Hari perawatan ke-	Derajat DBD		p*
	DBD tanpa syok n=50	SSD n=47	
0	2,3 (0,94)	1,2 (0,58)	< 0,001
1	2,2 (0,88)	1,4 (0,83)	< 0,001
2	2,3 (0,94)	1,9 (0,95)	0,003
7	2,7 (0,92)	2,7 (0,80)	0,5

* Uji Mann-Whitney



Gambar 4. Perubahan kadar fibrinogen (g/L) dari hari perawatan ke-0, 1, 2 dan 7 pada anak dengan DBD tanpa syok dan SSD

Pada penelitian ini diketahui pada kelompok SSD dijumpai adanya pemanjangan waktu PT dan APTT serta penurunan kadar fibrinogen pada fase akut infeksi dengue (hari perawatan ke-0, 1 dan 2) yang lebih besar dibanding kelompok DBD tanpa syok. Waktu PT dan APTT memanjang serta kadar fibrinogen kelompok SSD akan menurun hingga kurang lebih sama dengan kelompok DBD tanpa syok pada saat konvalesens (hari ke-7 perawatan), dimana pada saat tersebut nilainya sudah mencapai rentang nilai normal. Hasil yang sama juga dilaporkan oleh Wills (2002), dimana terjadi pemanjangan waktu APTT dan PT serta penurunan kadar fibrinogen pada anak dengan SSD pada hari ke-1 dan 2 perawatan di rumah sakit.³⁹ Berbeda dengan penelitian Wills dimana nilai APTT, PT dan fibrinogen menjadi normal kembali setelah 1 bulan, pada penelitian ini parameter tersebut sudah kembali mencapai rentang nilai normal pada hari ke-7 perawatan. Krishnamurti (2001) juga melaporkan adanya pemanjangan waktu APTT dan TT serta penurunan kadar fibrinogen yang bermakna pada penderita SSD pada fase akut dibanding fase pemulihan, dimana pada fase pemulihan nilainya sudah mencapai normal.⁴⁷ Lum (2002) menyatakan bahwa pemanjangan waktu APTT dan PT merupakan salah satu faktor risiko terjadinya terjadinya SSD.⁴⁸

Pemanjangan APTT dan PT secara tidak langsung menunjukkan adanya proses koagulasi intrinsik dan ekstrinsik. APTT lebih memanjang daripada PT. Pada SSD APTT lebih memanjang dari pada non SSD. APTT lebih mempunyai peranan dalam memprediksi syok daripada PT. Beberapa penelitian mengenai PT dan APTT pada DBD/SSD menunjukkan hasil berbeda dan tidak dapat disimpulkan. APTT merupakan gambaran dari defisiensi semua faktor koagulasi kecuali faktor VII dan XIII. Faktor VIII dan IX 20 %

dapat dideteksi secara sensitif oleh tes APTT. Funuhara dan kawan-kawan menunjukkan rata-rata faktor VIII rendah yaitu 9,6 %.⁴⁴

Hasil penelitian ini sejalan dengan laporan penelitian sebelumnya yang menyebutkan TF merupakan jalur utama aktivasi kaskade koagulasi pada DBD seperti halnya pada sepsis. Setelah terjadi pembentukan faktor Xa akan terjadi penghambatan aktivitas TF dan pembentukan trombin selanjutnya akan tergantung pada faktor intrinsik melalui mekanisme umpan balik positif trombin yang akan mengaktifkan faktor V, VIII dan XI. Selain itu kompleks Faktor VIIa dan TF akan bereaksi dengan sitokin akan mengaktifkan faktor IX.⁴⁸

Adanya aktivasi sistem koagulasi yang berlebihan akan memicu terjadinya PIM. Adanya PIM akan menyebabkan timbulnya koagulopati konsumtif yang menyebabkan penurunan faktor koagulasi. Selain itu penurunan faktor koagulasi juga disebabkan oleh adanya jejas endotel dan atau akibat penurunan sintesis faktor koagulasi karena disfungsi hepar sebagai organ yang berfungsi untuk sintesis faktor koagulasi.⁷

Berdasarkan teori ADE, peningkatan infeksi virus dengue pada monosit atau makrofag difasilitasi oleh virus dengue spesifik CD₄₁ T limfosit yang memproduksi IFN- γ yang akan meningkatkan ekspresi reseptor FC- γ . Peningkatan jumlah virus dengue (*viral load*) akan menyebabkan peningkatan aktivitas sel T. Peningkatan aktivitas sel T akan menyebabkan peningkatan sekresi sitokin dan mediator kimia lainnya. Adanya peningkatan dan efek sinergistik dari mediator kimia seperti TNF, IL-2, IL-6, IFN- γ , PAF, C3a, C5a dan histamin akan menyebabkan peningkatan permeabilitas pembuluh darah, kebocoran plasma, syok dan gangguan fungsi sistem koagulasi.⁷ Selain hal tersebut diatas, juga

dilaporkan adanya reaksi-silang antara antibodi spesifik terhadap virus dengue dengan plasminogen yang akan memperbesar tendensi terjadinya perdarahan pada DBD.²⁶

Fibrinogen mulai menurun pada fase demam dan penurunannya berhubungan dengan berat penyakit. Penurunan faktor-faktor pembekuan mempunyai hubungan dengan berat trombositopenia dan berat penyakit (syok dan perdarahan).⁴⁹ Pemanjangan APTT dan PT menunjukkan aktivasi intrinsik dan ekstrinsik dari kaskade koagulasi. Banyak faktor yang berperan pada gangguan koagulasi pada infeksi dengue, yaitu jejas vaskuler, aktivasi trombosit, kompleks imun, dan sitokin.

Penurunan kadar fibrinogen pada SSD diperkirakan sebagai akibat aktifitas fibrinolisis. Proses fibrinolisis dapat terjadi secara primer. Peningkatan TNF pada DBD akan memacu terjadi fibrinolisis yang akan diikuti oleh proses koagulasi dimana selanjutnya proses koagulasi selanjutnya akan memicu proses fibrinolisis sekunder.⁷

Koagulopati pada DBD sudah banyak diteliti sejak dahulu. Abnormalitas tes koagulasi dapat terlihat dalam bentuk memanjangnya masa protrombin (Protrombin Time = PT) pada 60% penderita, dan masa tromboplastin parsial (activated Partial Tromboplastin Time = APTT) memanjang pada 30% penderita.⁴² Pemeriksaan faktor II, V, VII, VIII, IX, X, dan XII menunjukkan penurunan ringan dan sedang. Menurunnya fibrinogen disertai peningkatan *Fibrin Degradation Product* (FDP = D-Dimer) didapatkan pada semua derajat DBD.⁵⁰

Menurunnya kadar faktor koagulasi dalam plasma pada DBD disebabkan karena meningkatnya pemakaian, akibat jejas endotel atau akibat penurunan sintesis faktor koagulasi. Peningkatan pemakaian faktor koagulasi terjadi pada PIM, sedangkan penurunan

sintesis terjadi karena disfungsi hepar sebagai organ yang berfungsi untuk sintesis faktor koagulasi.⁵⁰

Penelitian *Bhancet*, dikutip *Sumarmo* menunjukkan bahwa gangguan koagulasi berperan terjadinya perdarahan pada DBD. (176) Pada penelitian ini, APTT > 60 detik pada semua kasus dan PT memanjang pada 22% kasus. PT > 20 detik mempunyai risiko terjadinya perdarahan saluran cerna 0,9 kali dan PTT > 60 detik 1,25 kali.⁷ *Sumarmo* dalam penelitiannya membuktikan bahwa PTT memanjang 54,6% dan PT memanjang pada 33,3%. *Sri Rejeki*, mendapatkan kelainan faktor koagulasi pada fase aktif (hari ke-3 sakit dan ahri ke-7 sakit), 50% kasus didapatkan PTT memanjang dan 30% PT memanjang.⁷ *Tatty* (2004), mendapatkan hasil nilai median waktu APTT lebih memanjang pada SSD daripada non SSD pada saat masuk di rumah sakit, dan hari pertama perawatan. Waktu APTT mulai membaik pada hari ke-2 perawatan dan menjadi normal pada hari ke-7 dan ke-30. Nilai median waktu PT pada SSD dan non SSD sedikit meningkat dari normal. Nilai median kadar fibrinogen SSD pada saat masuk di rumah sakit sangat rendah. Terdapat perbedaan bermakna kadar fibrinogen pada saat masuk rumah sakit, hari ke-1,2 diantara non SSD dan SSD. Pada Pengamatan hari ke-7, dan ke-30 nilai median kadar fibrinogen pada non SSD dan SSD masih rendah, tetapi sudah meningkat mendekati nilai normal.⁷

Penelitian terhadap 119 anak dengan SSD di Vietnam menunjukkan bahwa PT dan APTT pada hari ke-2 hanya sedikit memanjang dibandingkan dengan hari ke-1, tetapi secara bermakna lebih memanjang daripada hari ke-30 dan kadarnya masih dalam batas normal.³⁹

Kadar fibrinogen dan trombosit mempunyai peranan besar. Keduanya diperlukan dalam proses hemostasis primer dan sekunder. Pada infeksi virus dengue terjadi jejas dan

disfungsi endotel sehingga terjadi aktivasi dan agregasi trombosit, dan fibrinogen menjadi jembatan sehingga trombosit dapat menempel pada subendotel.⁷

Selanjutnya fibrinogen dan trombosit dipakai untuk proses koagulasi pada hemostasis sekunder. Pada DBD terjadi gangguan fungsi hati yang akan menghambat pembentukan fibrinogen. Fibrinogen selalu rendah sejak awal pada DBD dan berhubungan dengan beratnya gejala klinis.⁴¹

Mitrakul dan kawan - kawan menunjukkan rata-rata faktor VIII dan IX menurun sedikit yaitu 20% dan tidak ada perbedaan antara derajat DBD.⁴² Penelitian jalur ekstrinsik dengan mengukur aktifitas faktor jaringan (tissue factor = TF) masih terbatas dan tidak konklusif. Selain itu terdapat 2 penelitian yang menunjukkan hasil PT normal sehingga tidak mendukung peranan jalur ekstrinsik.^{39,46} sebaliknya ada 2 peneliti yang menunjukkan pemanjangan PT pada DBD,^{44,45} dan pada penderita SSD yang meninggal didapatkan pemanjangan PT yang berbeda bermakna dengan SSD yang hidup.⁴⁵

Kelainan faktor pembekuan tampak pada fase aktif atau fase syok (hari ke-3 sakit sampai dengan hari ke-7). Separuh kasus mempunyai masa parsial Tromboplastin (PTT) memanjang dan 30% dari kasus mempunyai masa protrombin (PT) memanjang. Faktor pembekuan V,VII,VIII,IX, dan X menurun bervariasi dari ringan sampai dengan sedang. Lain halnya dengan kadar fibrinogen pada penelitian dengan menggunakan label radioaktif I^{125} didapatkan penurunan pada semua kasus. Penurunan fibrinogen sejak awal fase demam, berkorelasi positif dengan berat penyakit, dan mencapai kadar normal pada fase konvalesens.⁷

Pada fase konvalesens terjadi perbaikan pada fungsi sistem imun dan kembali normalnya sistem komplemen. Hal tersebut menyebabkan penurunan mediator proinflamasi dan pulihnya jejas endotel yang akan diikuti oleh normalnya sistem koagulasi dan fungsi

pembuluh darah. Kembali normalnya waktu PT, APTT dan kadar fibrinogen pada fase konvalesen mencerminkan kembali normalnya sistem koagulasi.⁷

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

A. Simpulan

1. Kasus DBD tanpa syok dijumpai pada 50 kasus (51,5%) dan Sindroma Syok Dengue (SSD) adalah 47 kasus (48,5%). Rerata usia penderita DBD 7,4 tahun (3,09) sedangkan usia penderita DBD tanpa syok adalah lebih tua yaitu 8,6 tahun (2,83). Hal ini terjadi karena pembuluh darah pada anak, masih dalam pertumbuhan, sehingga lebih permeabel dan mudah terjadi kebocoran.
2. Terdapat perbedaan kinetika gangguan koagulasi antara penderita Demam Berdarah Dengue dengan syok (SSD= Sindrom Syok Dengue) dan tanpa syok (Non SSD) pada hari ke-0 dan hari ke-1 sedangkan pada hari ke-2 mulai membaik dan menjadi normal pada hari ke-7.
3. Anak dengan SSD pada hari perawatan ke-0 dan hari ke-1 memiliki waktu PT yang lebih panjang secara bermakna dibanding dengan anak DBD tanpa syok. Pada hari ke-2 dan ke-7 perawatan waktu PT anak dengan SSD masih lebih panjang dibanding DBD tanpa syok tetapi masih dalam batas nilai normal. Perbedaan tersebut secara statistik tidak bermakna.
4. Anak dengan SSD pada hari perawatan ke-0 dan hari ke-1 memiliki waktu APTT yang lebih panjang secara bermakna dibanding dengan anak DBD tanpa syok. Pada hari ke-2 dan ke-7 perawatan waktu APTT anak dengan SSD masih lebih panjang dibanding DBD tanpa syok tetapi masih dalam batas nilai normal. Perbedaan tersebut secara statistik tidak bermakna.

5. Anak dengan SSD pada hari perawatan ke-0, hari ke-1 dan hari ke-2 memiliki kadar fibrinogen yang lebih rendah secara bermakna dibanding dengan anak DBD tanpa syok. Pada hari ke-7 perawatan kadar fibrinogen anak dengan DBD tanpa syok dan SSD sudah kembali normal.

B. Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lanjutan untuk mengetahui nilai *cut-off-point* nilai PT, APTT dan fibrinogen sebagai prediktor perjalanan penyakit DBD.

PERSANTUNAN

Penelitian ini terlaksana atas kerjasama dengan Belanda (*Collaboration Study on Dengue Haemorrhagic Fever Between Indonesia – Netherlands*) yang dilakukan oleh Bagian Ilmu Kesehatan Anak / SMF Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang bekerjasama dengan *Koninklijke Netherlands Akademie Van Wetenschappen* (KNAW) Belanda.

Dr.dr. Tatty Ermin Setiati, SpAK bertindak sebagai ketua tim *Collaboration Study on Dengue Haemorrhagic Fever Between Indonesia – Netherlands* . Prof Dr.dr.Ag.Soemantri, SpAK, Ssi (Stat) dan Prof.Dr.dr.RRJ Djokomoeljanto,SpPD(KE) bertindak sebagai penasehat *Collaboration Study on Dengue Haemorrhagic Fever Between Indonesia – Netherlands* sangat berperan dalam mengatur pelaksanaan penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hadinegoro SRH, Soegijanto S, Wuryadi S, Suroso T. Tatalaksana demam dengue/demam berdarah dengue. Jakarta : Dep.Kes RI, 1999.
2. Bharmarapravati N. pathology of Dengue Haemorrhagic Fever. Dalam : Thongchroen P, ed. Monograph on Dengue/Dengue Haemorrhagic Fever. New Delhi : WHO SEARO Publication 1993.22:p.27-29
3. Guzman MG, Kouri G. Dengue : An up date. The lancet infection Disease.2002;2:p.33-42
4. Srichaitul T. disseminated Intravascular Coagulation. South East Asian J. trop Med Pub Hlth, 1987;18:p.303-34
5. Sutaryo. Perkembangan Patogenesis Demam Berdarah Dengue.Dalam : Sri Rezeki H, Hadinegoro, Hindra Irawan Satari. Penyunting. Demam Brdarah dengue.BP FKUI,1999: p.33-43
6. Mitrakul C. Bleeding in Dengue Hemorrhagic Fever: Platelets and Coagulation Changes.South East asian J trop Med Publ Hlth.1987;18:p.407-12
7. Tatty ES. Faktor Hemostasis dan Faktor Kebocoran Vasculer Sebagai Faktor Diskriminan Untuk Memprediksi Syok Pada Demam Berdarah Dengue. 2004. Disertasi.
8. Gatot D. Perubahan Hematologi pada infeksi Dengue. Dalam : Sri Rezeki H, hadinegoro, Hindra Irawan Satari. Penyunting. Demam Berdarah Dengue.BP.FKUI,1999:p.44-54
9. Mairuhu ATA, Gillery MR, Setiati TE, Soemantri Ag, Ten Cate H, Brandjes DPM. Is Clinical Outcome of Dengue Virus Infections Influenced by Coagulation an Fibrinolysis? A critical Review of the Evidence. The Lancet Inf Dis, 2003;3:p.33-41
10. Thongcharoen P, Jatanasen S. Dengue Haemorrhagic Fever and dengue Shock Syndrome. Introduction,historical and epidemiological background. Dalam: Thongcharoen P. Monograph on dengue/ dengue haemorrhagic fever. New Delhi, WHO, 1993.:p.1-8
11. Soegijanto S. Penyakit Infeksi Virus Dengue di Era 2000 dan Permasalahannya. Dalam : Samsi TK, Ruspandji T, Setiawan J, Susanto I, Gunawan K. Naskah lengkap

- Simposium Tiga Dekade Demam Berdarah Dengue di Indonesia. Jakarta, BP RS Sumber Waras, 1997 : p.15 - 36.
12. Huang YH, Lei HY, Liu HS, Liu CC, Yeh TM. Dengue Virus Infection Human Investigate Dengue Shock Syndrome. *Jvirol Methods* 1998;71:p.159-67.
 13. Guzzubo AJ, Endy TP, Nisalak A. Use Recombinant Envelope Proteins for Serological and Diagnosis of Dengue Virus Infection in an Immunochromatographic Assay. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. Nov 2001:p.1150-5
 14. Vaughan DW, Nisalak A, Kalayanaroj S. Evaluation of Rapid Immunochromatographic test for diagnosis of Dengue Virus Infection. *Journal of Clinical Microbiology*. Jan.1998:p.234-8
 15. Kurane I, Ennis FA, Cytokines in Dengue Virus Infection : Role of Cyrokyne in the Pathogenesis of Dengue Haemorrhagic Fever. *Journal Virol* 1994;5:p.443-48
 16. Kurane I, Innis BL, Nimmanitya S. Human Immun Respons to Dengue Viruses. *South East Asian.J.Trop.Med.Publ.Hlth* 1990;21:p.658-62
 17. Avirutmanan P, Malasit P, Seliger B. Dengue Virus Infection of Human Endothelial Cells Leads to Chemokines Production, Complement Activation and Apoptosis. *J.Immunol* 1998;161:p.50-88
 18. Anderson R, Wang S, Odiowy C. Activation Endothelial Cells Via Antibody Enhanced Dengue Virus Infection of Peripheral Blood Monocytes. *J.Virol* 1997;71:p.4226-32,9,27
 19. Introna M, Mantovani A. Early Activation Siganals in Endothelial Cells Simulation by Cytokines. *Arterioscel, Thromb and Vasc Biol* 1997;3:p.423-28
 20. Suharti C. Dengue Haemorrhagic Fever in Indonesia , The Role of Cytokines in Plasma Leakage, Coagulation and Fibrinolysis. *Katholieke Universiteit Nijmegen*.2001:p.137-39. Desertasion.
 21. Soegijanto S. Aspek Immunologi DBD. Dalam : Naskah Lengkap PKB IKA Penatalaksanaan Gawat Darurat di Bidang Infeksi. Banjarmasin. SMF/Bgn IKA FK Unlam-RSUD Ulin, 2002.
 22. Hadinegoro SRH. Immunopatogenesis demam berdarah dengue. Dalam : Akib AAP, Tumbelaka AR, Matondang CS. Naskah lengkap PKB IKA XLIV FKUI. Pendekatan Immunologis Berbagai Penyakit Alergi & Infeksi. Jakarta. BP FKUI, 2001 :p.41 – 59.

23. Tapper H, Herward H. Modulation of Hemostatic Mechanisms in Bacterial Infection Diseases. *Blood*.2000;96:p.2329-37
24. Hawiger J. Physiology of Hemostasis : Cellular Aspects.In: Nathan DG,Oski FA.ed.s. *Hematology of Infancy and Childhood*.4^{ed}.1993:p.1494-1507
25. Macforlame RG. Coagulation Cascade.In : Lyonel GI, Ester I.3ed, Canada 2002:p.309-17
26. Juffrie M, Haasnoot K, Thijs LG. Dengue Virus infection and Dengue Hemorrhagic Shock. *Crit Care & Shock*, 2000 ; 3 :p.130-47.
27. Nimmannitya S. Dengue Hemorrhagic Fever : Disorder of Hemostasis. Thailand,1999 :184-7.
28. Sri Rezeki , Hadinegoro. Patogenesis & Tatalaksana Demam Berdarah dengue Pada Anak. *Semiloka DBD*, Jakarta.1998.
29. Halstead SB. Pathophysiology and Pathogenesis of Dengue Haemorrhagic Fever. Dalam : Thongcharoen P. Monograph on dengue/ dengue haemorrhagic fever. New Delhi, WHO, 1993 :p.80 - 103.
30. Tatty ES. Pengelolaan Syok pada Demam Berdarah Dengue Anak. Dalam : Sutaryo. Pudjo Hagung W, Sri Mulatsih.editor. *Tatalaksana Syok dan Perdarahan pada DBD*. Yogyakarta.2004:p.75-86
31. WHO. Dengue haemorrhagic fever Diagnosis, treatment, prevention and control. 2nd ed. Geneva, 1997
32. Supriatna MS. Perbedaan Gangguan Fungsi Hati Pada Demam Berdarah Dengue (DBD). 2004. Tesis.
33. Chen KL, Ng SK, Chew LM. The 1973 Dengue Haemorrhagic Fever .Outbreak in Singapore and It's Control.*Singapore Med J* 1977;18:p.81-93.
34. Suroso T. A Review of Dengue Haemorrhagic Fever and It,s Control in Indonesia. Proceeding : International Seminar Recent Advances in Molekular Diagnostics. Yogyakarta, Indonesia 1997 :p.4
35. Gamble J, Bethel D, Day NPJ, et.al. Age Related Changes in Microvascular Permeability : A Significant Factor in The susceptibility of Childre to Shock? *Clin Scin* 2000: 98:p.211-16

36. Sangkanibha H, Rojanasuphot S, Ahandrik S, Viriyapongse S, Jacanasen S, Salicul V et al. Risk Factor in Dengue Shock Syndrome : A Prospective Epidemiological Study in Rayong Thailand. The 1980 outbreak. *Am J Epidemiol* 1984; 120:p.653-69
37. Martini GA. Marburg Virus Disease : Clinical Syndrome. In : martini GA, Siegent R eds. *Marburg Virus Disease*. New York: springer Verlag,1997:p.1-9
38. Mittrakul C, Poshyachinda M, Futrakul P, Sangkawibna N, Ahandri S. Hemostatic and Platelet Kinetic Studies in Dengue Haemorrhagic Fever. *Am J Trop Med Hyg*,1997;26;p.975-84
39. Wills BA, Oragui EE, Stephens AC,et al. Coagulation abnormalities in Dengue Haemorrhagic Fever : Serial Investigation in 167 Vietnamese Children with Dengue Shock Syndrome. *Clin Infect Dis* 2002;35:p.277 –85
40. Vaughan DW, Green S, Kalayanarooj S, et al. Dengue in Early Ferbrile Phase: Viremia and Antibody Responses. *J.Infect Dis* 1991;176:p.322-30.
41. Bhamārapravati N. Hemostatic Defec in Dengue Haemorrhagic Fever. *Rev Inf Dis* 1989;11 (suplement H):p.826-29
42. Green S, Vaughn DW, Kalayanarooj S, Nimmanitya S, Suintayakorn S, Nisalak A,et all. Early Immune activation in acut Dengue Illness is Related to Development of Plasma Leakage and Disease Severity. *The Journal of Infectin Disease*.1999 ;179 : p.755-62.on line (URL) :
[Http://www.Journals.Uchigo .edu/JID/journal/issues/v179n4/980942](http://www.Journals.Uchigo .edu/JID/journal/issues/v179n4/980942).
43. Van Gorp ECM, suharti C,Cate HT,et all.Review: Infection Diseases and Coagulation Disorders.*J Inf Dis*,1999;80:p.176-86
44. Funuhara Y, Dharma R, Sumarmo, Shirahata A, Fujita N, Okuno Y. On a Cause of Haemostatic Disorders in Dengue Virus Infection. *ICMR Annals* 1983;3:p.39-46
45. Van Gorp ECM, Suharti C, Tatty ES, Mairuhu ATA, ten Cate H, Dolmans WMV et all. Impaired Fibrinolytic Response in Pathogenesis of Lethal Dengue Haemorrhagic Fever. *Clin.Mic.Infect* 1997;3: Suplement :p.356-73
46. Chungue E, Poli L, Roche C, Gestas P, Glaziou P, Maroff LJ. Correlation between Detection of Plasminogen Cross-Reactive Antibodies and Haemorrhagic in Dengue Virus Infection.*J Infect Dis* 1998;170:p.1304-07.

47. Pancharoen C, Rungsarannont A, Thisyalkorn U.J.Med Assoc Thai,2000 Jun;85 Suppl 1:p.298-301
48. Lum LC, Lam SK, George R, Devi S. Fulminant Hepatitis in Dengue Infection. Southeast Asian J Trop Med Public Health.1993 Sept,24(3):p.467-71
49. Srichaikul T, Nimmanitya S, Artchararit N, et all. Fibrinogen Metabolism and Disseminated Intravascular Coagulation in Dengue Haemorrhagic Fever. Am J of Tropic Med Hyg 1977;26:p.525-32.
50. Monroy V, Ruiz BH. Participation of dengue Virus in the Fibrinolysis Process. Virus Genes 2000;21:p.197-208

